UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ - SALPÊTRIÈRE

Année 1975

N° 105

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LECLERC Jean-Luc

Né le 28 Juin 1947 à Paris, 20ème

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

HEMORRAGIES DIGESTIVES DECLENCHEES PAR L'ASPIRINE

(A propos de 30 observations)

Président : M. SARRAZIN - Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ - SALPÊTRIÈRE

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LECLERC Jean-Luc

Né le 28 Juin 1947 à Paris, 20ème

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

HEMORRAGIES DIGESTIVES DECLENCHEES PAR L'ASPIRINE

(A propos de 30 observations)

Président : M. SARRAZIN - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection

A MA FEMME

Avec tout mon amour

A MON FRERE

A MA FAMILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0042

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Albert SARRAZIN

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux
Chef du Service de gastroentérologie
et hépatologie du groupe hospitalier
de la Pitié-Salpétrière

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse et en avez permis la réalisation par la collaboration de votre service. Je tiens à vous exprimer, ici, toute ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur agrégé Jacques EMERIT

Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez fait l'honneur de porter intérêt à cette thèse dont vous avez inspiré le sujet. Veuillez trouver, ici, l'assurance de ma respectueuse et réelle reconnaissance.

A mes Maîtres des Hôpitaux

et

de la Faculté de Médecine

PITIE-SALPETRIERE

Je tiens à leur exprimer, ici, ma reconnaissance pour l'enseignement dont ils m'ont fait bénéficier et les assurer de mon profond respect.

P L A N

Pages

I- INTRODUCTION..... 1

II- HISTORIQUE ET RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX CONCERNANT LES RAPPORTS EXISTANTS ENTRE L'INGESTION D'ASPIRINE ET LA SURVENUE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE..... 3

III- MATERIEL ET METHODES D'ETUDE..... 14

IV- ETUDE ANALYTIQUE..... 20

V- ETUDE SYNTHETIQUE..... 25

VI- HYPOTHESES D'ACTION..... 60

VII- CONCEPTION PATHOGENIQUE DU DECLENCHEMENT DE L'HEMORRAGIE PAR L'ASPIRINE..... 70

VIII- CONSEQUENCES PRATIQUES..... 72

IX- RESUME..... 74

X- CONCLUSIONS..... 76

BIBLIOGRAPHIE 77

I N T R O D U C T I O N

La responsabilité de l'aspirine dans le déclenchement de certaines hémorragies digestives est un sujet à l'ordre du jour, au point d'avoir trouvé des échos récents dans la grande presse.

De nombreuses publications font apparaître certains incidents digestifs qui lui seraient imputables. L'acide acétylsalicylique serait capable de déclencher des hémorragies au niveau de la muqueuse gastrique en dehors de toute lésion préexistante. Mais cette action est-elle scientifiquement démontrée ?

On connaissait ses effets secondaires comme les brûlures gastriques, la réactivation d'ulcère et de ce fait on évitait de la prescrire chez les sujets ayant une tendance hémorragique: ulcéreux, cirrhotiques, malades sous anticoagulants.

Actuellement ces faits semblent mieux connus en grande partie grâce à l'essor de la fibroscopie qui a bouleversé les notions classiques en apportant une nouvelle catégorie étiologique d'hémorragies digestives : les gastrites hémorragiques et ulcérations aiguës qui étaient passées sous silence avant, car longtemps méconnues du fait de leur traduction clinique non systématisée, souvent inexistante et de leur traduction radiologique discrète et imprécise. Une proportion notable de ces lésions est causée par l'aspirine et depuis quelques années, il est de règle d'évoquer devant toute hémorragie digestive haute, l'éventuelle responsabilité d'ingestion d'acide acétylsalicylique.

Cette règle ne s'est pas établie sans peine dans le climat de scepticisme dû à l'usage courant d'un médicament très anodin, comme semblent l'attester sa vente libre et la publicité commerciale dont il est l'objet.

Il existe en effet un paradoxe lié à une double notion:

- d'une part, l'énorme consommation d'acide acétylsalicylique qui est montée jusqu'à des chiffres qui donnent une idée de

la faveur que cette médication a rencontré auprès des médecins comme auprès du public.

. En 1973 : près de 2000 tonnes d'aspirine ont été vendues en France, soit près de 4 milliards de comprimés.

. Aux U.S.A. la consommation s'élève à 15000 tonnes, dans le monde entier à 60 000 tonnes.

. Les chiffres sont d'ailleurs en constante progression.

- d'autre part, les accidents qui lui sont attribués sont très rares.

On peut donc se demander s'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence.

Cependant, reprenant l'étude de 148 hémorragies digestives à type d'hématémèse ou de melaena observées en 1971 et 1972 dans le service de gastroentérologie et d'hépatologie de Notre Maître le Professeur SARRAZIN, nous trouvons 30 fois, soit dans plus de 20 % des cas, la notion d'une absorption récente d'acide acétylsalicylique.

Cette fréquence semble mériter que soient précisés les rapports qui peuvent s'établir entre l'absorption d'aspirine et la survenue d'un accident hémorragique digestif.

Tel est le but de notre thèse.

HISTORIQUE ET RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX CONCERNANT LES RAPPORTS EXISTANTS ENTRE L'INGESTION D'ASPIRINE ET LA SURVENUE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE.

A l'origine de la découverte de l'aspirine on retrouve l'écorce de saule blanc dont les infusions et les décoctions étaient empiriquement utilisées comme fébrifuges et considérées, dès l'antiquité, comme douées de vertus thérapeutiques dans les rhumatismes et les algies.

En 1827, un pharmacien français LEROUX en isole le principe actif : la salicine.

Mais il faut attendre 1876 pour que ces propriétés soient utilisées sous la forme de salicylate de soude par STRICKER.

En 1877, Germain SEE montre la valeur du salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, mais simultanément il s'aperçoit que ce médicament est susceptible d'entraîner la survenue de vomissements et de gastralgies.

A la demande des cliniciens, les biochimistes vont s'efforcer d'améliorer la tolérance du produit.

C'est ainsi qu'en 1893, Felix HOFFMANN, chimiste des laboratoires BAYER dont le père supporte mal le salicylate de soude, reprend l'étude de l'acide acétylsalicylique découvert en 1853 par le chimiste français GERHARD. Il en perfectionne les procédés de fabrication et surtout de purification. Il obtient finalement un produit stable et bien toléré.

C'est en 1899 que ce corps fut introduit dans le commerce sous le nom d'aspirine.

Dès sa naissance, l'aspirine devint la vedette des antinévralgiques. Ses principales actions : analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire sont devenues largement utilisées et elles lui ont conféré une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique.

Des accidents allergiques et des incidents survenus chez les insuffisants rénaux n'en tempérèrent guère le succès.

Ce n'est que 40 ans après l'introduction de l'aspirine en thérapeutique, que parait en 1938 le premier travail concernant la toxicité gastrique du médicament. Il est dû aux anglais DOUTHWAITE et LINTOTT (47) qui rapportent leurs observations gastroscopiques chez 16 sujets. Après aspiration du contenu gastrique, ils leur font ingérer 1 gramme d'aspirine et observent chez 13 d'entre eux, soit dans 81 % des cas, des lésions gastriques allant de la simple hyperhémie à la gastrite érosive. L'hyperhémie et les hémorragies muqueuses sont centrées, dans certains cas, sur de petites particules d'aspirine non dissoutes, enclavées dans les plis de la muqueuse. Chez 5 autres malades ils utilisent un sel soluble d'aspirine : l'acétylsalicylate de calcium et n'observent qu'une seule réaction positive.
Ils concluent à un effet irritatif local par contact de particules solides d'aspirine avec la muqueuse. Ils notent enfin que les lésions siègent surtout au niveau de la petite courbure.

La même année, BARBOUR et DICKERSON (9) expérimentent sur l'animal. Ils réalisent des ulcérations gastriques chez le rat et le chien après absorption orale ou injection sous-cutanée d'aspirine mais à la dose massive, il faut bien l'avouer, de 300 mgs par kilo et par jour.

En 1939, HURST et LINTOTT (76) mettent pour la première fois en évidence la responsabilité de la gastrite érosive dans la génèse des hémorragies digestives. Chez un malade migraineux qui depuis des années fait des hématémèses répétées et inexpliquées, ils notent la même hyperhémie et le saignement de la muqueuse au contact de 2 comprimés d'aspirine ingérés après mise en place du gastroscope.

En 1943, HURST (75) rapporte le premier travail statistique. En 4 ans, il réunit 58 observations d'hémorragies digestives sans cause évidente et dans la moitié des cas, il retient la responsabilité d'aspirine.

Toutefois, les conclusions de ces travaux furent controversées.

Ainsi la même année, PAUL (131), à l'issue d'une importante étude gastroscopique, n'observe aucune réaction muqueuse après ingestion d'aspirine chez 107 sujets normaux, 27 ulcéreux, 12 névropathes et 9 consommateurs chroniques d'aspirine. Il est vrai qu'il examine la région de la grande courbure sans aspiration préalable.

De même, WOLF et WOLFF (173) en 1947, chez un malade fort complaisant porteur d'une fistule gastrique, ne constatent aucune réaction muqueuse après badigeonnage de la muqueuse gastrique avec de l'aspirine en poudre.

CARAVATI et COSGROVE (23) ne trouvent, eux non plus, aucune anomalie de la muqueuse gastrique chez 20 malades ayant reçu une thérapeutique orale ou intraveineuse.

Mais DOUTHWAITE dit que leurs expériences ont été négatives parce qu'ils n'avaient pas fait d'aspiration préalable et que les particules observées se trouvaient toujours au contact de la grande courbure qui est particulièrement bien protégée par le mucus.

Quoiqu'il en soit, la raison des discordances entre PAUL et DOUTHWAITE reste encore obscure.

En 1948, GROSS et GREENBERG (61), dans leur monographie classique sur la médication salicylée, réunissaient l'ensemble des observations mettant en valeur la possibilité d'accidents hémorragiques digestifs provoqués par l'aspirine.

Pourtant, les conclusions de ces études furent accueillies avec scepticisme et ne s'imposèrent pas du fait de l'emploi généralisé de l'aspirine ; l'accident hémorragique pouvant n'être qu'une apparition fortuite de manifestations qui se seraient produites en dehors même de la prise du médicament. L'hypothèse de coïncidence prenait le pas sur celle de causalité.

Pour la plupart, la question paraissait résolue négativement et les travaux de DOUTHWAITE et LINTOTT furent presque oubliés.

Mais, à partir des années 50, voit le jour dans la littérature anglo-saxonne, puis française, une série de publications suspectant à nouveau l'effet irritant et hémorragique de l'aspirine sur la muqueuse gastrique.

Certains de ces travaux concernent quelques cas isolés. D'autres sont l'analyse statistique d'une série d'observations.

En 1954, DOUTHWAITE (46) reprend son expérimentation sans aspiration gastrique préalable chez 37 sujets dont 6 ulcéreux. Il obtient 17 réactions positives, soit prés de 50 %. Il explique les discordances en fonction des modalités techniques et de la solubilité plus ou moins grande des marques commerciales d'aspirine.

En 1956, KELLY (82) rapporte 124 cas d'hémorragies ulcéreuses ou isolées (49 cas) et trouve 31 fois la notion de prise d'aspirine dont 16 fois, soit dans 32 % des cas, chez les sujets ayant présenté des hémorragies cryptogénétiques. Dans plusieurs observations les accidents hémorragiques se répètent à chaque nouvelle prise du médicament, jusqu'à 15 fois dans un cas. Pour 100 sujets témoins hospitalisés pour infarctus du myocarde, 4 seulement ont pris de l'aspirine dans les mêmes délais.

La même année, WATERSON (169) interroge 151 malades suivis pour hémorragies digestives et chez 117 d'entre eux, soit dans 77 % des cas, il note la prise d'aspirine. Il ne retient toutefois la responsabilité entière de cette dernière que dans 4 cas, mais il n'envisage pas les rapports possibles entre l'absorption du médicament et la survenue d'hémorragies ulcéreuses, bien que 106 soient considérées comme telles.

En 1956 également, BROWN et MITCHELL (20) étudient 51 hémorragies ulcéreuses avec preuve radiologique et retiennent 36 fois, soit dans 70 % des cas, la responsabilité de l'aspirine dans le déclenchement de l'hémorragie. Ils comparent avec une série témoin de 100 sujets, 20 malades seulement avaient pris de l'aspirine dans le même délai, c'est-à-dire 48 heures avant le début des symptômes pathologiques.

En 1957, LANGE (85-86) étudie 96 cas d'hémorragie digestive isolée ou ulcéreuse, il retient le rôle de l'aspirine dans 45 cas, soit 48 % des observations. Il envisage aussi la responsabilité du médicament en fonction de la nature de l'hémorragie et fournit des pourcentages approximatifs. Sur 34 hémorragies isolées : 19, soit 56 %, sont consécutives à l'absorption d'aspirine. Sur 62 hémorragies ulcéreuses : 24, soit 37 %, sont retenues. Enfin, dans un groupe supplémentaire de 31 poussées ulcéreuses non hémorragiques, le rôle de l'aspirine apparaît 7 fois, soit dans 19 % des cas. Le médicament semble donc surtout un facteur d'hémorragie.

En 1958, ALVAREZ et SUMMERSKILL (2) précisent que sur 103 malades admis pour hémorragie digestive : 49, soit 48 % des cas, ont pris de l'aspirine dans les 24 heures précédentes. Chez un groupe de témoins de même nombre, admis pour troubles dyspeptiques, 7 seulement en ont ingéré, soit 14 % des cas.

En France, LEURAT et LAMBERT (101 à 106) se sont intéressés tout particulièrement aux rapports de l'aspirine et de la maladie ulcéreuse. Ils font état d'une série de 363 hémorragies digestives dont 325 chez des ulcéreux et incriminent le rôle déclenchant du médicament dans 22 % des cas.

Par ailleurs, EDELMAN (52), HILLEMAND (70), BLAMOUTIER (11), GUTMANN (66) et d'autres ont rapporté quelques observations isolées.

En particulier, MOUTIER et CORNET (122), dans leur traité sur les gastrites paru en 1955, signalent la capacité de l'aspirine de donner très rapidement une gastrite congestive et publient l'image gastroscopique d'un comprimé d'aspirine incrusté au sein d'une muqueuse congestive, 2 heures après ingestion.

En 1961, WEISS et Coll. (170) relatent leurs observations gastroscopiques et font une étude critique des travaux antérieurs. Grâce à un protocole soigneux, comprenant un contrôle gastroscopique avant et après absorption d'aspirine et en ayant recours à plusieurs observateurs, ils pensent éliminer les causes d'erreur par excès et par défaut. Chez 30 malades, ils constatent, dans 43 % des cas, des modifications hémorragiques de la muqueuse gastrique après la prise d'aspirine. Ces ulcérations se voient dans les aires en contact ou à proximité du médicament. Elles surviennent plus fréquemment chez les porteurs d'ulcère ou d'autres lésions gastriques.

Les publications faisant état d'expériences portant sur l'homme ou l'animal, concernant quelques cas isolés ou résultant de l'analyse d'une série d'observations,se sont ensuite multipliées, venant confirmer les travaux de DOUTHWAITE ET LINTOTT.

D'autres auteurs se sont intéressés à l'étude des hémorragies occultes déclenchées par l'aspirine.

C'est ainsi qu'après prise du médicament, MUIR puis SCHNEIDER (152) trouvent du sang dans le liquide d'aspiration gastrique d'un certain nombre de patients, alors qu'ils n'en trouvèrent pas chez les sujets d'un groupe témoin recevant un placebo.

Chez 110 sujets aux voies digestives normales, LANGE(85) a étudié les effets d'une prise quotidienne de 2,5 à 3 grammes d'aspirine pendant 17 à 23 jours. L'effet hémorragique du médicament a été net et, si avant tout traitement chez ces mêmes malades

on trouvait une réaction à la benzidine positive pour 7 négatives, pendant le traitement il y eut une réponse positive pour 1,6 réponses négatives et après le traitement la proportion a été de 1 pour 2,8.

L. STUBBE (157) a recherché le rôle éventuel de l'aspirine dans l'apparition sans cause de sang dans les selles et a pratiqué l'épreuve de la réaction à la benzidine chez 140 malades hospitalisés pour affection rhumatismale. L'aspirine leur était administrée généralement à la dose quotidienne de 750 mgs à 3 g. ; 70 % des sujets ont eu une réaction positive.

La méthode des hématies marquées au chrome 51, beaucoup plus significative que l'épreuve de la réaction à la benzidine, a été utilisée par de nombreux auteurs. Elle consiste à prélever du sang au sujet, à le marquer par mélange au chrome 51 radioactif, puis à lui réinjecter. Une mesure de la radioactivité des selles est faite le lendemain et les jours suivant la prise d'aspirine.

Les résultats de ces très nombreux travaux qui ont été effectuésdans différents pays sur des séries de plusieurs centaines de sujets indemnes de toute affection digestive sont, à quelques différences près, assez convergents : l'aspirine utilisée aux doses thérapeutiques (de 1 à 3 grammes par jour) induit chez environ 70 % des sujets un saignement occulte qui est de l'ordre de 3 à 5 millilitres de sang par 24 heures. Ce saignement apparaît même en l'absence de lésion muqueuse décelable.

Il ne semble pas y avoir de relation directement proportionnelle dose-effet.

Ces résultats ont été comparés avec ceux d'échantillons témoins de sujets ne prenant pas d'aspirine, le saignement occulte "normal" n'est que de 0,5 ml/jour.

Signalons cependant que les écarts individuels sont très grands et que les saignements peuvent être importants, en effet de nombreux auteurs rapportent des cas d'anémie hypochrome consécutive à ces hémorragies occultes, le plus souvent après consommation prolongée d'aspirine.

Que ressort-il de tous ces travaux ? L'aspirine est-elle réellement toxique pour la muqueuse gastrique ?

Nous avons vu que les premiers travaux de DOUTHWAITE, LINTOTT, HURST, GROSS et GREENBERG furent accueillis avec scepticisme, l'hypothèse de coïncidence prenant le pas sur celle de causalité.

Face à ce scepticisme il fallut la rigueur de l'expérimentation et des études statistiques pour imposer finalement l'existence d'accidents digestifs liés à l'aspirine, les plus fréquents parmi eux étant représentés par les hémorragies.

En effet, pour être formellement assuré de l'action gastro-toxique de l'aspirine chez l'homme aux doses thérapeutiques, la seule impression clinique ne suffit pas. Seules les études épidémiologiques bien faites, avec comparaison à un groupe témoin bien choisi, sont capables d'apporter la certitude.

Il est donc nécessaire de séparer les malades en groupes :

1- des groupes tests : ayant présenté une hématémèse ou un melaena ;

2- des groupes témoins : n'ayant eu aucune hémorragie digestive et souffrant de troubles non digestifs, par exemple des affections rhumatologiques, l'idéal serait des sujets en bonne santé.

Ainsi, dans chaque groupe, on étudie le pourcentage de prise d'aspirine. D'une autre manière, on peut étudier la fréquence des hémorragies chez des malades qui ont pris de l'acide acétylsalicylique et chez ceux qui n'en ont pas pris.

Mais tous les auteurs qui ont étudié les rapports entre les hémorragies digestives et la prise d'aspirine, s'accordent pour reconnaître les difficultés liées au choix des malades et à leur interrogatoire :

- Bien souvent le malade ne se souvient pas en avoir absorbé, la prise d'aspirine est considérée par beaucoup de personnes comme un fait négligeable et la vente libre de ce produit ne permet aucun contrôle.

- De plus, les médications contenant de l'acide acétylsalicylique sont très nombreuses et, étant commercialisées sous des appellations diverses ne mettant pas en évidence la composante salicylée, le malade ignore souvent qu'il a absorbé de l'aspirine.

- D'autre part, la posologie quotidienne ou mensuelle, la date de la dernière absorption sont bien souvent ignorées ou tout au moins peu citées dans les publications.

- L'étude du groupe témoin souffre évidemment des mêmes critiques.

- Un autre problème est posé par la motivation de la prise salicylée : bien souvent il s'agit de malaises variés, infection, arthralgies, dyspepsie, insomnie et en particulier céphalées :

. JENNINGS (80), qui a étudié les différents symptômes traités par l'aspirine, s'est aperçu qu'une grande partie de ces malaises étaient d'origine gastrique : dyspepsie, ainsi que les plus sévères douleurs de l'ulcère duodénal chronique.

. DUGGAN (49 à 51) affirme que 45 % des hommes et 75 % des femmes atteints d'ulcère ont l'habitude de prendre de l'aspirine au moins 2 fois par semaine sinon 2 fois par jour !

. LANGMAN (87 à 89), par ailleurs, pense que certains malades pourraient avoir pris de l'aspirine pour apaiser les premiers symptômes de l'hémorragie, ce qui conduit à l'erreur de considérer dans ce cas l'acide acétylsalicylique comme un facteur déclenchant.

Au total, la nécessité de séparer les malades en différents groupes peut entraîner certaines erreurs, c'est ce qui explique les énormes variations que l'on retrouve dans les séries publiées.

Selon les auteurs, la prise d'aspirine est retrouvée chez 32 à 77 % des sujets hospitalisés pour une hémorragie digestive et chez 46 à 56 % de ces malades si l'on ne prend en considération que la prise d'aspirine dans les 48 heures précédant l'accident.

Dans les différents groupes de sujets témoins, la notion de prise d'aspirine n'est retrouvée que dans 4 à 32 % des cas.

Il faut souligner que dans toutes les séries, malgré la variabilité des résultats, il existe toujours une différence statistiquement significative entre le groupe des malades et le groupe des témoins.

Il ressort de tous ces travaux épidémiologiques ou expérimentaux que la responsabilité de l'aspirine dans le déclenchement d'hémorragies digestives ne fait aucun doute, et que son action nocive sur la muqueuse gastrique se manifeste sous divers aspects anatomiques allant de la gastrite congestive hémorragique à l'ulcération aiguë.

Ce point acquis, il reste encore à comprendre pourquoi, en regard de la consommation massive de ce produit, l'accident hémorragique demeure peu fréquent.

AUTEURS	Année	Nombre de cas étudiés du groupe-test.	Prise d'aspirine	Pourcen-tage.	Nombre de cas étudiés du groupe témoin.	Prise d'aspirine	Pourcen-tage.	χ^2	P
MUIR et COSSAR	1955	106	57	54 %	106	17	16 %	33,2	$<0,001$
KELLY	1956	49	16	32 %	100	4	4 %	23,7	$<0,001$
BROWN et MITCHELL	1956	51	36	70 %	100	20	20 %	36,6	$<0,001$
LANGE	1957	96	45	47 %	31	7	22 %	5,7	$<0,02$
ALVAREZ et SUMMERSKILL	1953	103	49	48 %	103	17	16 %	22,8	$<0,001$
PARRY et WOOD	1967	96	44	46 %	542	122	22,5 %	23,1	$<0,001$
VALMAN et PARRY	1968	582	325	56 %	542	174	32 %	64,7	$<0,001$

Etude statistique - Pourcentages de prise d'aspirine dans des groupes tests (composés de sujets venant de présenter une hémorragie digestive) comparés à ceux des groupes témoins (composés de sujets n'en ayant pas présenté).

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

A- DONNEES GENERALES

I- Service étudié

La présente étude porte sur 30 cas d'hémorragies digestives survenant chez des sujets ayant absorbé de l'aspirine dans les 48 heures précédant l'accident, hospitalisés en 1971 et 1972 dans le service du professeur SARRAZIN à l'Hôpital de la Salpétrière, c'est à dire dans un service spécialisé en hépatologie et gastroentérologie où les malades sont sélectionnés sur la présence d'une pathologie à caractère digestif pour être admis.

Sous le terme hémorragie digestive sont regroupés les hématémèses et les melaena.

Les cas observés ici appartiennent donc à un service spécialisé qui travaille en collaboration avec le service de chirurgie du professeur MERCADIER et le service d'anatomo-pathologie du professeur CHOMETTE.

Le nombre total d'hémorragies digestives hospitalisées dans le service pendant la même période est de 148, le pourcentage de prise d'aspirine est donc de 21 %.

II- Dossiers archivés

Les dossiers qui servent de base de référence pour cette étude sont archivés selon le système CHEVALLIER.

Pour chaque malade est établi au cours de son hospitalisation un dossier médical dont chaque document est identifié grâce au système tickoprés (machine qui imprime des étiquettes auto-collantes avec l'identité, le numéro d'entrée du malade, le pavillon, le service où il est traité).

Les documents sont regroupés dans une pochette identifiée par le numéro d'admission.

Chaque dossier est fiché, les fiches sont classées dans un fichier rotatif.

Le classement des dossiers est un classement terminal double qui permet des places définitives et une répartition homogène.

Chaque dossier contient des données qu'il convient d'analyser systématiquement pour que les archives médicales puissent être de ce fait un centre de documentation, le dossier est revu à la sortie du malade par le médecin responsable qui établit un résumé qui est le compte rendu d'hospitalisation, ce dernier est codé avec la collaboration de l'archiviste mais sous la responsabilité du chef de service lui-même ou de son adjoint.

Les renseignements sont ensuite codés à l'aide du code OMS qui est ancien (1957) et qui a le défaut d'être une classification qui oblige le médecin à faire rentrer chaque maladie dans un cadre imposé ; aussi est-il complété avec le code thesaurus des archives médicales qui est lui une liste de critères, mots, groupement de mots individualisés dans la mémoire de l'ordinateur et susceptible de faire l'objet de recherche pour un travail de sélection ou de statistiques.

A l'aide de ces codes on établit une fiche magnétique archivée et adressée au SETI (service d'étude et de traitement de l'information) en vue de son exploitation sur ordinateur.

Cette fiche comporte une rubrique générale avec l'identité du malade, son origine géographique, date de naissance, sexe, profession, adresse, mode de recrutement, de sortie et une rubrique portant sur l'hospitalisation où sont codées les données médicales. Après vérification le SETI renvoie les fiches et celles qui sont sujet de litige sont corrigées pour pouvoir être programmées.

A l'occasion d'une thèse le chef de service peut demander que l'on retrouve les dossiers qu'il a fait ficher à tello ou telle rubrique.

Pour retrouver les cas d'hémorragies observées, l'information fournie à l'ordinateur était : hémorragie digestive et aspirine (hématémèse et aspirine, melaena et aspirine).

Les dossiers qui répondaient à cette information furent réunis et analysés méthodiquement.

III- Origine des malades. Les malades observés sont :

- soit entrés en urgence devant une hémorragie en cours;
- soit des malades hospitalisés dans le service pour une lésion digestive qui se complique d'une hémorragie en cours d'hospitalisation ;
- soit des malades adressés par un service de chirurgie, la plupart viennent du service du professeur MERCADIER ou du service du professeur SICARD. Ils nous sont adressés, l'intervention étant jugée non nécessaire ou l'état clinique permettant une recherche étiologique prioritaire sous surveillance médicale.

B- POINTS ETUDIES

Nous nous sommes attachés à préciser chez ces 30 sujets :

- les circonstances d'apparition de l'accident ;
- les caractères cliniques et évolutifs de l'accident hémorragique ;
- le bilan organique digestif per ou post-hémorragique et le bilan de l'hémostase.

I- Circonstances d'apparition

Dans cette rubrique, nous avons étudié particulièrement :

1- Le terrain du malade, à savoir :

- le sexe ;
- l'âge ;
- les antécédents : digestifs, alcooliques et allergiques.

2- Les modalités d'ingestion de l'aspirine, à savoir :

- les raisons de l'ingestion du médicament ;
- la notion de prise accidentelle ou habituelle ;
- la nature physique du médicament ingéré ;
- le mode d'absorption et son moment par rapport aux repas.

3- Le délai écoulé entre l'ingestion et la survenue de l'hémorragie.

II- Les caractères cliniques et évolutifs de l'accident hémorragique. Dans ce cadre nous avons étudié :

1- La nature et l'abondance de l'hémorragie

- L'abondance est un facteur important de la gravité de l'hémorragie.

- Elle est évaluée sur des données cliniques et biologiques; le volume des pertes sanguines extériorisées est un reflet non négligeable mais infidèle.

- La masse sanguine étant difficile à obtenir, on se base sur l'hématocrite et sur le volume du sang transfusé nécessaire pour maintenir une tension artérielle normale.

- Est considérée comme grave et abondante l'hémorragie qui nécessite une transfusion supérieure à 1 1.500, qui persiste plus de 36 heures, qui récidive à bref délai, qui entraîne une hématocrite inférieure à 30 o/o .

- L'hémorragie de moyenne abondance est celle qui entraîne une perte de sang supérieure à 500 cc, l'hématocrite restant au-dessus de 30 % et la tension artérielle ne chutant pas plus de 2 unités.

- L'hémorragie est dite minime si le volume des pertes est inférieur ou égal à 250 cc.

2- L'évolution de l'accident hémorragique qui peut être schématiséecomme suit :

a- favorable sous traitement médical ;
b- nécessitant une intervention chirurgicale ;
c- défavorable, terminée par l'exitus.

III- Le bilan organique digestif et le bilan de l'hémostase

Le bilan digestif a comporté :

1- La fibroscopie : pratiquée dans tous les cas et en urgence à chaque fois que cela était possible.

Les appareils utilisés permettent de progresser sous contrôle de la vue, la pince à biopsie permettant des prélèvements in situ ce qui assure une certitude histologique au diagnostic visuel.

L'examen des parois de l'oesophage et de l'estomac a toujours été possible, mais il est des cas où le bulbe ne peut être observé, l'appareil ne passant pas toujours le pylore.

Elle a été répétée à chaque fois que cela était nécessaire, soit en raison d'un doute diagnostique, soit pour suivre l'évolution ou pour constater la guérison des lésions observées antérieurement.

Nous avons vu dans l'introduction l'intérêt essentiel de cet examen : c'est la fibroscopie qui permet l'observation directe des lésions d'érosion gastrique ou de gastrite hémorragique apparaissant rarement à la radio.

Elle montre de plus que les lésions observées radiologiquement ne sont pas toujours celles qui saignent. Elle visualise en urgence la lésion en phase de saignement, seul moyen de faire le diagnostic différentiel en cas de lésions associées.

2- Le transit oeso-gastro-duodénal a été pratiqué dans les 48 premières heures à chaque fois que cela était possible.

Nous verrons que, dans ce cadre particulier d'hémorragies aspiriniques, cet examen se révèle souvent décevant par ses résultats chez les sujets ne présentant pas de pathologie associée car il ne peut visualiser la totalité des parois et ne peut dépister les petites lésions.

Par contre, ses résultats sont nettement plus probants quand il existe une pathologie associée.

3- Un bilan biologique hépatique a été aussi pratiqué dans la plupart des cas, complété parfois par une laparoscopie ou une ponction-biopsie hépatique lorsque l'on suspectait l'existence d'une cirrhose.

4- Le bilan de l'hémostase s'est borné à l'étude du taux de prothrombine et à la numération des plaquettes.

ETUDE ANALYTIQUE

A- LES CIRCONSTANCES D'APPARITION

I- Le terrain

1- Sexe et Age

Nos observations intéressent 18 hommes, soit 60 % des cas, et 12 femmes (40 % des cas) dont l'âge s'échelonne de 22 à 80 ans, soit 10 sujets (33 %) compris entre 22 et 50 ans et 20 entre 50 et 80 ans (66 %).

Il existe une faible prédominance masculine mais bien moindre que celle que l'on retrouve dans presque toutes les statistiques d'hémorragies digestives quelle qu'en soit la cause.

Les saignements surviennent à tout âge, l'âge moyen ressortant à 56 ans.

2- Antécédents

a- Dans plus de la moitié des cas l'interrogatoire permet de mettre en évidence des antécédents pathologiques intéressant l'appareil digestif.

- Ainsi, dans 7 cas, existe une maladie ulcéreuse : soit 4 fois un ulcère connu (obs. n° 13-14-15-16) et 3 fois un syndrome clinique typique (obs. n°17-18-19).

- Chez 7 sujets, on relève la présence d'une cirrhose éthylique avec, dans 6 cas, des manifestations cliniques d'hypertension portale (obs. n° 20-21-22-23-24-25-26).

- Une malade (obs. n°30) présentait une néoplasie rectale opérée il y a 3 ans.

- Une malade (obs. n°15) présentait une lithiase vésiculaire connue non opérée.

b- En outre, une malade était sous traitement anticoagulant (obs. n°27), une malade présentait un diabète (obs.n°13) et, dans un cas, il est permis de suspecter un terrain allergique (obs.n°16).

c- Un nombre important de sujets (12 soit 40 % des cas) n'était porteur d'aucune lésion digestive reconnue ou non, ne présentait aucun antécédent alcoolique, allergique ou susceptible de faire saigner.

II- Raisons et modalités de l'ingestion d'aspirine

1- Les raisons de l'ingestion sont extrêmement diverses.

Le plus souvent il s'agit de céphalées, de douleurs intercostales, de névralgies dentaires, de lombalgies, de douleurs rhumatismales ou d'un état grippal. Mais parfois une insomnie, une sensation de malaise, la recherche d'un effet euphorisant, voire des gastralgies ou même de sévères douleurs ulcéreuses comme c'est le cas dans l'observation n°16.

2- Les modalités d'ingestion

a- L'absorption des salicylés est occasionnelle chez 20 sujets (soit 66 % des cas). Pour les 10 autres l'ingestion est habituelle.

- Certains sujets sont de véritables consommateurs chroniques d'aspirine ; ainsi, dans l'observation n°1 où le malade prenait régulièrement 4 comprimés par jour pour cervicalgies persistantes, dans l'observation n°2 où la malade ingérait 3 à 4 comprimés par jour en guise de fortifiant par cure de 10 jours par mois, dans l'observation n°4 où la malade ingurgitait 4 à 6 comprimés par jour pour céphalées consécutives à un traumatisme du crâne ancien.

- L'absorption peut être paradoxale : comme c'est le cas dans l'observation n°17 où le malade soignait son ulcère par l'aspirine (plusieurs comprimés par jour) en dépit du traitement antiulcéreux qui lui avait été prescrit, et dans l'obser-

vation n°15 où le malade prenait régulièrement 1 comprimé par jour bien qu'il soit porteur d'un ulcère duodénal chronique découvert il y a 3 ans. C'est aussi le cas des observations n°24 et 26 où 2 cirrhotiques consommaient régulièrement de l'aspirine, l'un pour crampes au niveau des mollets, l'autre car il se sentait fatigué !

- Parfois la prise est unique, mais cette ingestion peut s'étendre sur plusieurs jours.

b- Dose responsable

La quantité d'aspirine absorbée par les malades avant l'hémorragie digestive est des plus variables : de 50 cg en une seule fois (obs. n°9) à 20 grammes en 5 jours (obs. n°13).

c- Voie d'introduction

Elle a été orale chez tous les malades.

d- Répétition des accidents

Nous avons retrouvé des accidents itératifs dans 2 cas (obs. n°12 et 20).

e- Présentation du produit médicamenteux

La majorité des accidents est le fait d'acide acétylsalicylique non soluble. Seulement 4 hémorragies paraissent avoir été induites par une aspirine soluble ou tamponnée effervescente.

f- Délitement préalable

Dans 14 cas (70 %) l'ingestion a eu lieu sans délitement préalable et dans 6 cas (30 %) après délitement. Dans les 10 autres cas cette modalité n'a pu être précisée.

g- Moment de l'ingestion par rapport aux repas

Dans 15 cas il apparait que 12 fois l'ingestion a eu lieu à jeun ou plus de 3 heures après un repas, 3 fois en cours de repas ou à proximité.

III- Délai écoulé entre l'ingestion du médicament et la survenue de l'hémorragie

Dans 28 cas l'hémorragie survient moins de 24 heures après la dernière prise d'aspirine, le délai le plus court est de 1 heure.

Deux fois il atteint 48 heures.

Il n'a jamais dépassé ce laps de temps.

B- CARACTERES CLINIQUES ET EVOLUTIFS DE L'ACCIDENT HEMORRAGIQUE

I- Nature

L'accident révélateur a été 20 fois une hématémèse (66 %) et 10 fois un melaena (33 %).

II- Abondance

- Dans 6 cas l'hémorragie est de petite abondance, elle ne nécessite aucun apport de sang (5 cas) ou un seul flacon de sang suffit à la compenser (1 cas).

- 9 fois elle est d'abondance moyenne, 2 à 3 flacons de sang doivent être transfusés.

- Enfin, dans 15 cas l'hémorragie est grave, l'hématocrite est inférieure à 30 % et elle nécessite la transfusion d'au moins 4 flacons de sang.

III- Evolution

- Dans la majorité des cas l'évolution a été favorable sous traitement médical simple et dans un délai plus ou moins long.

- L'évolution a été émaillée d'incidents surtout chez les cirrhotiques.

- Une intervention chirurgicale s'est avérée nécessaire à 2 reprises devant l'incoercibilité du saignement.

Les causes en furent :

a- un ulcère géant de la petite courbure perforé-bouché dans le foie et le pancréas nécessitant une gastrectomie type PEAN (obs. n°13).

b- Un adéno-carcinome gastrique avec grosse ulcération au niveau de la face postérieure, près de la petite courbure, perforé-bouché dans l'arrière cavité des épiploons (obs. n°28).

L'évolution a été défavorable et s'est terminée par l'exitus chez une malade (obs. n°21). La cause de la mort fut une récidive d'hématémèse due à la rupture de varices oesophagiennes chez une cirrhotique décompensée avec coma hépatique terminal.

C- BILAN ORGANIQUE DIGESTIF

Les examens complémentaires mis en oeuvre et en particulier la pratique systématique de la fibroscopie, sur les vertus de laquelle nous n'insisterons jamais assez, ont permis dans 29 cas sur 30 de mettre en évidence un état digestif pathologique susceptible d'être à l'origine de l'hémorragie.

Une seule fois, la cause possible de l'hémorragie n'a pu être décelée mais la fibroscopie, pour des raisons matérielles, fut mise en oeuvre au delà du délai de 5 à 10 jours fixé par VICKERS et STANLEY (167) comme suffisant pour amener la guérison des éventuelles lésions de gastrite hémorragique ou érosive. dues à l'aspirine.

Bilan de l'hémostase

Nous n'avons pas fait d'étude systématique de la crase sanguine. Cependant un taux de prothrombine a été pratiqué chez la quasi totalité des malades. Une numération de plaquettes a été pratiquée chez une dizaine de malades. A l'exception des cirrhotiques nous n'avons pas noté d'altération significative de ces examens.

ETUDE SYNTHETIQUE

De notre étude se dégagent plusieurs faits.

I- EXISTENCE D'ACCIDENTS HEMORRAGIQUES DIRECTEMENT IMPUTABLES A L'ASPIRINE

En regard de la fréquence de la consommation d'aspirine, la survenue d'accidents hémorragiques chez des sujets indemnes de tout état pathologique semble rare.

Cependant, ces accidents en apparence directement liés à l'ingestion d'aspirine existent.

En effet, dans notre étude, chez les 12 sujets qui ne présentaient aucun antécédent pathologique digestif, nous avons retrouvé des lésions d'érosions, d'ulcérations superficielles et de gastrite hémorragique qui correspondent à celles produites expérimentalement par DOUTHWAITE (47), HURST et LINTOTT (76), MUIR et COSSAR (125), WEISS (170), VICKERS (167) et bien d'autres.

Nous décrirons 3 observations parmi les plus démonstratives :

- Ainsi, l'observation n° 10 concerne une femme de 70 ans, sans passé digestif, consommatrice habituelle d'aspirine pour rhumatismes.

Moins de 24 heures après la prise de 2 comprimés, la malade est prise de nausées accompagnées d'une sensation de malaise, de lipothymies, puis survient une hématémèse d'abondance moyenne.

Le transit oeso-gastro-duodénal pratiqué en urgence ne montre rien.

Par contre, la fibroscopie pratiquée le lendemain révèle une ulcération régulière de la grande courbure angulaire d'aspect bénin, probablement médicamenteuse d'après l'observateur.

En résumé : Hématémèse survenant chez un sujet sans passé digestif, consommateur habituel d'aspirine. Découverte d'une ulcération régulière de la grande courbure angulaire.
Cette observation souligne bien l'intérêt de la fibroscopie précoce devant toute hémorragie digestive qui ne fait pas sa preuve.

- L'observation n° 12, concerne un homme de 51 ans, sans passé digestif, consommateur occasionnel d'aspirine.

Moins de 24 heures après la prise de 3 comprimés que le malade avait omis de diluer, survient une hématémèse d'abondance moyenne qui nécessite la transfusion de 2 flacons de sang.

Les radiographies gastro-duodénales sont normales.

La fibroscopie révèle une gastrite mamelonnée très intense avec une muqueuse fragile saignant au moindre contact et la présence d'érosions discrètes de la partie verticale haute de l'estomac.

En résumé : Hématémèse survenant moins de 24 heures après ingestion d'aspirine. Découverte d'une gastrite hémorragique et de quelques érosions gastriques.

- L'observation n° 9, concerne un homme de 54 ans, sans passé digestif, chez lequel surviennent des melaena répétés 12 heures après la prise de 2 comprimés d'aspirine non délités pour des céphalées.

Le transit oeso-gastro-duodénal ne montre qu'une discrète rigidité segmentaire au niveau du tiers moyen de la petite courbure.

Un second transit sera pratiqué quelques jours plus tard ne permettant pas de retrouver cette anomalie, ni aucune autre d'ailleurs.

Entre temps, une fibroscopie avait été pratiquée et avait révélé de petites lésions ecchymotiques sur les plis de la grande courbure ainsi qu'une ulcération sur un pli du bas-fond gastrique avec caillot en relief.

En résumé : Melaena survenant chez un sujet sans passé digestif, 12 heures après prise d'aspirine. Découverte de petites lésions ecchymotiques sur les plis de la grande courbure avec ulcération caillotée sur un pli du bas-fond gastrique.

1- Caractéristiques sémeiologiques

Qu'elle s'extériorise par une hématémèse ou un melaena, l'hémorragie déclenchée par l'aspirine ne présente aucun caractère particulier qui permette de la reconnaître au premier abord.

a- La symptomatologie est banale :

En général, il n'existe pas de signes d'accompagnement évocateurs. L'hémorragie se présentant le plus souvent comme un vomissement de sang dans un contexte clinique pauvre. Toutefois, dans 2 de nos observations (n° 1 et n° 6) nous avons pu noter l'existence de crampes épigastriques et de brûlures apparues ou exacerbées après l'absorption d'aspirine.

Tel fut le cas du malade concerné par l'observation n° 6, qui consommait depuis plusieurs mois de l'acide acétylsalicylique et avait dû momentanément cesser le traitement devant l'apparition de brûlures épigastriques ; or l'hémorragie survient à la reprise du traitement salicylé.

Cette pauvreté des signes prémonitoires est aussi notée par ALVAREZ et SUMMERSKILL (2) qui ne trouvent des signes d'intolérance à l'aspirine que chez 2 sujets sur 49. Il en est de même pour LEVRAT et LAMBERT (101) qui ne le signalent que chez 7 malades sur 52.

b- Importance et évolution :

Sur le plan évolutif, les hémorragies sont caractérisées par leur évolution bénigne ; la guérison rapide est la règle malgré une spoliation sanguine souvent importante.

Dans notre étude, aucune hémorragie survenant chez un sujet sain, sans passé digestif, n'a été cataclysmique.

La réanimation médicale a suffit dans tous les cas, un geste chirurgical ne s'est jamais avéré nécessaire, il n'y a jamais eu de perforation.

Nous verrons que l'hémorragie peut être grave mais pratiquement uniquement lorsqu'il existe une pathologie associée.

Cas	Sexe Age	Antécédents Digestifs	Prise		Aspirine		Délitée	N.Délitée	A jeun	Au repas
			Habituelle	Occasionnelle	Soluble	N.Soluble				
1	H-22	Néant	X 3 à 4 cps/j.			X		X		
2	F-68	Néant	X			X				
3	H-57	Néant	X			X		X		
4	H-26	Néant	X 4 à 6 cps/j.			X		X		
5	H-60	Néant		X	X		X		X	
6	F-71	Néant		X lg.la veille		X		X		
7	H-52	Néant		X		X				
8	F-75	Néant		X 0,5 g		X		X		
9	H-54	Néant		X		X		X		
10	F-70	Néant	X 4 cps/j.			X	X		X	
11	F-73	Néant	X			X				
12	H-51	Néant		X 1,5 g		X		X		

Hémorragies digestives survenues après ingestion d'aspirine chez des sujets sans passé digestif

Cas	Héma-témèse	Melaena	Abondance	Délai écoulé entre ingest. et hémorragie	Signes radiologiques	Lésions mises en évidence par la fibroscopie
1		X	Grande Ht: 28 % 4 flacons	moins de 24 h	Pas de varice oesophagienne, aucune lésion pariétale gastrique ou duodénale.	Endoscopie parfaitement normale. On va explorer jusqu'au 2° duodénum sans trouver aucun signe d'érosion d'ulcération ou d'inflammation.
2	X		Grande Ht: 19 % 8 flacons	moins de 24 h	Important remaniement de l'antre prépylorique.	Ulcération prépylorique de la face postérieure avec importante réaction muqueuse. Pas d'aspect malin aux biopsies.
3	X		Grande Ht: 27 % 4 flacons	moins de 24 h	Images douteuses au niveau de la P.C.	Ulcération de la face antérieure verticale au sein d'une muqueuse de type atrophique.
4	X		Grande Ht: 25 % 7 flacons	moins de 24 h	Pas d'anomalie	Ulcération de la face antérieure antrale.
5	X		Moyenne 2 flacons	moins de 24 h	Hypertrophie des plis de la muqueuse gastrique.	Gastrite hémorragique.
6	X		Faible	12 h.	Dans les limites de la normale.	Erosions superficielles de la face postérieure. Pas de lésion chronique.
7		X	Moyenne Ht: 35 % 2 flacons	8 h.	Image d'addition à la partie haute de la P.C.	Ulcère de la face antérieure verticale.

Cas	Héma-témèse	Melaena	Abondance	Délai écoulé entre ingest. et hémorragie	Sig es radiologiques	Lésions mises en évidence par la fibroscopie
8	X		Grande Ht: 26 % 6 flacons	moins de 24 h	Petite image d'addition au niveau angle D1-D2.	Ulcération caillotée à la partie haute de la face antérieure de l'estomac.
9		X	Grande Ht: 27 % 5 flacons	12 h.	Rigidité segmentaire au niveau 1/3 moyen P.C.	Lésions ecchymotiques sur les plis de la G.C. + ulcération sur un pli du bas-fond gastrique avec caillot en relief.
10	X		Moyenne Ht: 38 % 2 flacons	moins de 24 h	Pas d'anomalie	Ulcération régulière d'aspect bénin de la G.C. angulaire.
11		X	Moyenne Ht: 36 % 3 flacons	moins de 24 h	Dans les limites de la normale	Gastrite atrophique du fundus avec triple ulcération à ce niveau dont l'une + importante située dans la région sous cardiale semble être celle qui a saigné.
12	X		Moyenne 2 flacons	18 h.	Pas d'anomalie retrouvée.	Gastrite mamelonnée très intense avec muqueuse très fragile et quelques petites érosions de la partie verticale haute de l'estomac.

2- Caractéristiques radiologiques

Dans ce cadre particulier d'hémorragies aspiriniques survenant chez des sujets sans passé digestif, le transit oeso-gastro-duodénal n'apporte que très rarement la cause (une seule fois dans l'observation n° 7 où il mettait en évidence une image d'addition de la partie haute de la petite courbure).

En effet, les lésions sont le plus souvent muqueuses superficielles ou de gastrite hémorragique, invisibles sur les clichés.

D'autre part, lorsqu'il existe une ulcération aiguë, profonde, la niche peut être masquée du fait de la présence d'un caillot (Obs. n° 9).

De plus, il n'existe dans ces lésions aiguës aucune fibrose rétractile, il n'y aura donc aucune rigidité, aucun halo, aucune convergence des plis, tous signes radiologiques indirects habituellement si précieux dans le diagnostic des hémorragies ulcéreuses courantes.

Dans 2 observations seulement (n° 2 et n° 10) on observe quelques signes indirects bien imprécis au demeurant.

Cependant, certains auteurs : LEVRAT (108), BUSSON (21) et leurs collaborateurs se sont attachés à préciser les caractères radiologiques particuliers de ces ulcérations qui les différencient de l'ulcère de CRUVEILHIER et qui permettent dans une certaine mesure d'orienter l'enquête étiologique. Ils retiennent :

- La fréquence de la localisation sur la grande courbure, habituellement au point déclive.
- Le caractère évocateur des images dites "en bouton de chemise" (petite niche plate sans aucune convergence des plis), "en bouchon de champagne" (niches à fond plat taillées à l'emporte pièce et dont la base est plus étroite que le fond, "en flammèche" (projections barytées en dehors du contour gastrique, de forme rubanée qui correspondent à des trajets fistuleux).

- L'absence de signes périulcéreux : pas de convergence des plis, pas d'encoche de la grande courbure, de déformation bulbaire doit retenir l'attention.

- L'évolution rapide vers une résolution complète sans phénomènes cicatriciels séquellaires.

- La rareté des récidives in situ.

Mais, sans vouloir minimiser la portée de ces travaux, il faut bien reconnaître qu'il s'agit, dans ce cas particulier, d'un examen difficile dont les résultats sont très aléatoires et le plus souvent décevants pour les raisons citées plus haut.

C'est ce qui explique que la prise d'aspirine est retrouvée beaucoup plus souvent chez les sujets ayant présenté une hémorragie gastrique sans lésion radiologique décelable.

Cette traduction radiologique discrète et imprécise jointe à la traduction clinique sans particularité expliquent sans doute le fait que la pathologie digestive de l'aspirine fut trés longtemps méconnue.

3- La fibroscopie

Elle constitue sans conteste l'examen de choix, puisque réalisée 11 fois sur 12 dans les 48 heures qui suivent l'épisode hémorragique, elle a pu mettre en évidence la lésion responsable à chaque fois.

C'est grâce à son essor que la pathologie digestive de l'aspirine a pu être mieux connue.

En effet, c'est elle et elle seule qui permet de visualiser la lésion responsable du saignement en précisant non seulement son siège mais aussi son type, elle permet donc une certitude diagnostique.

Il faut cependant reconnaître qu'elle perd beaucoup de son efficacité diagnostique quand elle est réalisée plus de 48 h.

après l'hémorragie. Ainsi, aucune lésion ne fut retrouvée chez le malade concerné par l'observation n° 1, la fibroscopie n'ayant été pratiquée, pour des raisons matérielles, que 8 jours après l'hémorragie. L'explication réside peut être dans le fait que ce délai avait été suffisant pour amener la guérison d'une éventuelle gastrite aspirinique.

a- Localisation des lésions :

Il ressort de notre modeste statistique personnelle que la lésion digestive aspirinique semble avoir une affinité élective pour l'estomac, nos 11 observations ne mettant en évidence que des lésions à localisation gastrique.

A ce niveau toutes les localisations sont possibles, mais il convient de relever la relative fréquence de la localisation au niveau de la grande courbure gastrique, spécialement dans sa portion angulaire.

Ajoutons enfin que les localisations multiples sont fréquentes (Obs. n° 9-11 et 12) et que dans certains cas, la multiplicité des lésions a pu, en l'absence de commémoratifs valables, orienter faussement vers un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

b- Description des lésions :

Il s'agit de lésions disséminées ayant l'aspect de lésions par altérations vasculaires aiguës, avec peu de réaction inflammatoire et absence de fibrose, ce qui différencie nettement ces lésions aiguës de l'ulcère chronique de type CRUVEILHIER en particulier.

On distingue 2 types de lésions :

α) Les lésions hémorragiques comprennent

- les hémorragies focales : pétéchies, ecchymoses, suffusions qui sont souvent multiples ;

- La gastrite hémorragique qui est caractérisée par l'hémorragie diffuse : la muqueuse est très fortement congestionnée, friable au moindre contact. Les lésions superficielles ulcéreuses sont le plus souvent associées, mais le caractère principal est l'hémorragie capillaire en nappe.

β) Les lésions avec perte de substance :

Il s'agit de perte de substance à l'emporte-pièce souvent entourée par une muqueuse congestionnée et hémorragique sans signes de réaction ni de réparation. Les bords sont plats, non surélevés, le fond souple. Le polymorphisme de ces lésions est très grand. Nous les classerons sur une base purement morphologique selon la profondeur de la perte de substance.

- Les érosions : sont des lésions superficielles n'intéressant que la muqueuse, de taille variable à partir de petites lésions punctiformes, disséminées, jusqu'à de larges territoires polycycliques.

- Les ulcérations : sont plus profondes, amputant la muqueuse et la muscularis mucosae : parfois difficiles à distinguer de l'ulcère vrai qui, lui, franchit la musculeuse. Leur taille est variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres, de forme ovalaire, allongée ou en carte de géographie. Leurs bords sont souples, taillés à pic. Le fond est soit rouge foncé hémorragique, soit noir (escarre nécrotique), soit beige sanieux (après décollement des escarres ou rosâtre (réparation).

- L'ulcère vrai : est plus rare, nous ne l'avons observé qu'une fois, mais il est parfois difficile à distinguer des ulcérations. Les bords sont souples, abrupts, le fond recouvert par des débris nécrotiques et hémorragiques d'aspect identique à celui des ulcérations.

c) Spécificité des lésions :

Bien que l'ulcération aiguë soit la lésion la plus fréquemment rencontrée après l'ingestion d'acide acétylsalicylique, on ne peut dire qu'il s'agisse d'une lésion spécifique de cette drogue. En effet, les modifications observées sont celles des gastrites hémorragiques dans l'étiologie desquelles on retrouve de multiples facteurs, en particulier les chocs psycho-affectifs qui peuvent être associés à la prise d'aspirine.

d) Evolution :

Elle est essentiellement caractérisée par sa rapidité vers la résolution complète. VICKERS et STANLEY (167) considèrent qu'un délai de 5 à 10 jours est, dans la majorité des cas, suffisant pour amener la guérison de ces lésions dues à l'aspirine.

Cette évolution spontanément favorable du double point de vue clinique et fibroscopique est apparemment conditionnée par la simple suppression de l'agent médicamenteux, sans intervention obligatoire d'un traitement anti-ulcéreux classique.

AU TOTAL :

Il ressort de cette étude de dossiers de malades sans passé digestif, que certaines hémorragies digestives sont bien provoquées par l'acide acétylsalicylique.

Le contexte clinique de ces hémorragies aspiriniques est banal, les signes radiologiques sont le plus souvent absents.

La fibroscopie qui constitue l'examen clé, permet de découvrir l'existence de lésions de gastrite érosive ou hémorragique ou d'ulcérations aiguës, sans atteinte chronique, siègeant fréquemment sur la partie déclive de la grande courbure gastrique, rapidement résolutives, de bon pronostic.

II- ROLE D'UN ETAT PATHOLOGIQUE DIGESTIF ASSOCIE

Dans les 18 autres observations il existe une pathologie digestive associée et susceptible d'être en elle-même une source d'hémorragie digestive.

Du fait de leurs lésions ces sujets sont plus vulnérables et ils sont en quelque sorte prédisposés. En effet, toute lésion ou anomalie du tube digestif susceptible de diminuer la résistance de la muqueuse ou de retenir des fragments d'aspirine ne peut que favoriser l'action nocive du médicament.

Chez ces sujets l'aspirine intervient le plus souvent comme facteur déclenchant, les autres éléments associés intervenant pour préparer la muqueuse et faciliter l'action érosive de l'acide acétylsalicylique.

Les lésions rencontrées sont : l'ulcère, la cirrhose alcoolique et les tumeurs digestives.

1- L'ulcère :

Dans notre étude près d'un quart des malades qui saignent après ingestion d'aspirine sont des ulcéreux.

Dans la littérature médicale, tous les auteurs insistent sur les rapports étroits de l'acide acétylsalicylique avec l'ulcère gastroduodénal et plus généralement, pour LEVRAT et LAMBERT (100 à 108), avec le terrain ulcéreux.

Ainsi MUIR et COSSAR (124) trouvent 36 ulcéreux sur 57 sujets présentant une hémorragie digestive après ingestion du médicament.

LANGE (86) en trouve 24 sur 43.
ALVAREZ et SUMMERSKILL (2) 31 sur 49 ;
LEVRAT et LAMBERT (104) 42 sur 80 ;
PARRY et WOOD (129) 23 sur 93.

Ces auteurs et d'autres notent également que lorsqu'un ulcéreux saigne, on relève assez fréquemment la notion d'une ingestion récente d'aspirine.

Ainsi KELLY (82) attribue à ce médicament 20 % des hémorragies ulcéreuses, BROWN et MITCHELL (20) lui en attribuent 70 %, LANGE 37 %, MUIR et COSSAR 30 %, LEVRAT et LAMBERT 22 %.

Ces différences de pourcentage s'expliquent probablement par les variations locales de l'emploi de l'aspirine, l'influence d'autres facteurs importants comme l'alcoolisme en France, enfin le caractère plus ou moins systématique de l'interrogatoire et la part personnelle d'interprétation des faits liés à l'observateur.

Quoiqu'il en soit, selon LEVRAT et LAMBERT (100 à 108), ces hémorragies surviennent le plus souvent au cours d'un ulcère vrai en évolution, radiologiquement reconnu. Soit que la poussée ulcéreuse et hémorragique ait été déclenchée par l'aspirine, soit que cette dernière ait simplement provoqué l'hémorragie sur un ulcère déjà en évolution.

Ceci est illustré par nos observations (13 à 19).

a- Tantôt le malade a présenté autrefois un ulcère en évolution.

Ainsi, l'observation n° 13 concerne un homme de 49 ans chez qui le diagnostic d'ulcère gastrique avait été porté 1 an plus tôt par fibroscopie et transit oeso-gastro-duodénal.

Un traitement médical avait été institué que le malade a suivi pendant 2 mois. Il n'a pas présenté de douleurs depuis.

Un an plus tard, le malade présente un malaise suivi d'une hématémèse abondante à la suite de prise d'aspirine en quantités importantes (plusieurs sachets par jour de CATALGINE) dans les jours qui ont précédé pour douleurs intercostales et 8 sachets la veille de l'accident hémorragique.

Après réanimation médicale qui nécessite la transfusion de plusieurs flacons de sang, est pratiquée une fibroscopie qui met en évidence une grosse ulcération suspecte de la partie verticale de l'estomac. Des biopsies sont pratiquées.

Le lendemain, une nouvelle hématémèse survient et le malade est adressé dans le Service du Professeur MERCADIER où il est opéré d'urgence.

L'intervention permet de constater l'existence d'un ulcère géant de la petite courbure perforé-bouché dans le foie et le pancréas.

Il subit une gastrectomie type PEAN.

Les suites opératoires sont extrêmement simples.

Le compte rendu histologique de la pièce opératoire montre l'absence de malignité.

En résumé : Hématémèse récidivante survenant chez un ulcéreux ancien, connu, après la prise de quantités importantes d'aspirine. Découverte d'une perforation ulcéreuse à l'intervention nécessitant la gastrectomie.

Cette observation souligne bien le danger que représente l'ingestion d'acide acétylsalicylique pour les ulcéreux.

Dans ce cas, on peut penser que l'aspirine a été le facteur déclenchant d'une récidive ulcéreuse avec perforation, lourde de conséquences pour le malade car se terminant par une gastrectomie, l'action érosive de l'acide acétylsalicylique étant facilitée par la fragilisation de la muqueuse.

Dans d'autres cas (Obs. n° 14 et 15), l'aspirine peut être considérée comme la cause directe de l'accident hémorragique et non plus comme un facteur déclenchant, car les lésions respectent l'ulcère ancien, d'une part, et sont constituées d'érosions ou d'ulcérations gastriques aiguës typiques, d'autre part.

Cas	Sexe Age	Antécédents Digestifs	Prise		Aspirine					
			Hab elle	Occ elle	Soluble	N.Soluble	Délitée	N.Délitée	A jeun	Au repas
13	H-49	Ulcère gastrique diagnostiqué il y a 2 ans par T.O.G.D. et fibroscopie		X 4 g/jour x 5 jours	X		X		X	
14	F-73	Ulcère bulbaire diagnostiqué en 1960. Epigastralgies vagues depuis 3 mois		X 2 g/jour x 8 jours		X		X		
15	F-76	Lithiase vésiculaire non opérée. Ulcère duodénal découvert il y a 3 ans, traité médicalement.	X 2cps/j.			X		X		
16	H-47	Ulcère gastro-duodénal découvert il y a 5 ans. Pas de douleur depuis la guérison survenue 1 m. après le début du traitement médical.		X 2 g.		X	X		X	
17	H-43	Syndrome ulcéreux depuis 5 ans.	X 3cps/j.		X				X	
18	H-32	Syndrome ulcéreux depuis 2 ans en poussée		X		X		X		
19	F-66	Syndrome ulcéreux depuis 1 an en poussée		X 1g,5		X				X

Hémorragies digestives survenues après ingestion d'aspirine chez des ulcéreux

Cas	Héma-témèse	Melaena	Abondance	Délai écoulé entre ingest. et hémorragie	Signes radiologiques	Lésions mises en évidence par la fibroscopie
13	X		Grande récidivants intervention	Moins de 24 h.	T.O.G.D. non pratiqué car lésion mise en évidence par la fibroscopie et urgence de l'intervention	Grosse ulcération très suspecte de la partie verticale de l'estomac. Pas d'existence de tumeur maligne dans la zone prélevée aux biopsies.
14		X	Grande Ht: 22 % 4 flacons	48 h.	Absence de niche ulcéreuse 2 plis convergents sur le duodénum. Gros plis de la partie supérieure de l'estomac	Intégrité du duodénum, muqueuse gastrique fragile saignant au moindre contact. Ulcération ovalaire d'1 cm de diamètre peu creusante sur la face antérieure sous cardiale.
15		X	Moyenne Ht : 33 % 2 flacons	Moins de 24 h.	Pylore excentré, élargi très allongé avec image d'addition au niveau de la G.C.	3 exulcérations superf. sur la face post. de l'angle + ulcération plus étendue, caillotée de type gastritique. Déformation cicatricielle du pylore.
16		X	Faible	6 h.	Ulcus bulbaire de grande taille	Sur la face ant. du bulbe : convergence des plis inflam. vers une zone exulcérée.
17		X	Faible	18 h.	Bulbe irrégulier modérément déformé sans image de niche constante.	Ulcère bulbaire
18	X		Faible	12 h.	Pas de lésion retrouvée mais le bulbe n'a pas été bien déroulé.	Ulcère du plancher bulbaire
19	X		Moyenne	Moins de 24 h.	Pas d'image d'ulcération.	Erosion muqueuse de la face antérieure prépylorique, gros plis bulbaires.

b- Tantôt le malade présente depuis plusieurs mois un syndrome douloureux éminemment évocateur d'ulcère (Obs. n° 17-18-19)

En conclusion : Il faut insister sur le rôle prédisposant du terrain ulcéreux : le contact du médicament avec la muqueuse gastrique peut déclencher chez l'ulcéreux en période d'accalmie une nouvelle poussée évolutive dont les conséquences peuvent être graves comme nous l'avons vu dans l'observation n° 13, aboutissant parfois à la perforation nécessitant la gastrectomie.

De plus, l'aspirine peut provoquer l'hémorragie d'un ulcère en évolution en modifiant les caractères de la lésion ou en déterminant une gastrite diffuse.

D'après ces faits, il devrait être logiquement interdit aux ulcéreux de consommer de l'aspirine.

A ce sujet, nous déplorons vivement la liberté consentie à certains laboratoires préparant des médications à base d'aspirine, de pratiquer une publicité de large diffusion qui nous semble pour le moins déplacée quand elle concerne les douleurs digestives.

2- Cirrhose et alcoolisme

L'alcoolisme joue un rôle favorisant qui nous semble important.

En effet, dans notre étude près de 25 % des cas d'hémorragie aspirinique surviennent chez un cirrhotique (7 cas sur 30) dont 6 présentaient des signes d'hypertension portale.

MENGUY (119) montre dans une étude récente que la faible capacité du foie cirrhotique à métaboliser l'aspirine prédispose les malades à l'hémorragie gastro-intestinale après ingestion d'aspirine.

Les effets de l'absorption d'aspirine, d'alcool, ou de l'association des deux sont étudiés par NEEDHAM et Coll. (126), chez 817 malades hospitalisés pour hémorragie digestive. L'association d'aspirine et d'alcool montre un effet de potentialisation certain.

L'aspirine intervient souvent comme facteur déclenchant dans la genèse des hémorragies digestives par hépatite alcoolique, surtout quand il existe des signes d'hypertension portale (Obs. n° 21-22-23-24-25-26).

Cependant l'acide acétylsalicylique peut jouer un rôle plus direct, témoin l'observation n° 20 où l'accident hémorragique a été itératif.

Elle concerne un homme de 51 ans, tabagique et grand éthylique ancien.

Parmi ses antécédents on relève une hospitalisation à Saint-Antoine dans le Service du Professeur CONTE, il y a 7 ans, à la suite d'une hématémèse et d'un melaena survenant après une prise de 7 comprimés d'aspirine. Les investigations étiologiques avaient été négatives. Il n'existait pas en particulier de varice oesophagienne.

Le malade n'avait pas saigné entre temps.

Mais 7 ans plus tard, en 1972, moins de 24 heures après la prise de 2 comprimés d'aspirine, le malade présente 2 melaena suivis de malaises et de lipothymies.

Il est hospitalisé dans le Service avec une tension artérielle à 9/5 et une hématocrite à 28 %. 5 flacons de sang ont été nécessaires pour faire revenir la T.A. à la normale.

L'examen clinique est pratiquement normal. En particulier, il n'existe pas d'ictère, pas d'hépatomégalie, pas de signe d'hypertension portale.

Le bilan biologique hépatique ne montre que de légères perturbations avec tests d'inflammation positifs, le taux de prothrombine est normal.

Le transit oeso-gastro-duodénal n'a rien montré de particulier.

La fibroscopie permet de constater l'absence de varice oesophagienne et met en évidence une gastrite hémorragique avec érosion prépylorique de la face postérieure.

La laparoscopie montre un foie légèrement augmenté de volume, un peu pâle, mais sans anomalie notable.

Au total : Melaena survenant chez un malade porteur d'une hépatite éthylique après ingestion d'aspirine. Découverte d'une gastrite hémorragique avec érosion prépylorique de la face postérieure.

Il faut sans doute rattacher cet épisode hémorragique à une gastrite hémorragique déclenchée par l'aspirine puisqu'on découvre à chaque fois la notion de prise d'aspirine précédant les hémorragies digestives.

Dans ces 7 observations l'abondance de l'hémorragie est toujours importante et l'évolution souvent émaillée d'incidents avec l'exitus dans 1 cas.

La gravité de l'accident chez ces malades prédisposés contraste avec la bénignité de l'évolution des hémorragies digestives survenues chez les sujets non porteurs d'un état pathologique digestif.

On peut penser que la gravité de l'hémorragie chez les cirrhotiques tient à la décompensation de leur maladie :

- L'hémorragie peut déclencher une poussée évolutive qui marque une étape de plus dans l'évolution de la cirrhose.

- L'évolution d'une telle poussée déclenchée par l'hémorragie peut se faire vers le mode ictéro-ascitique aboutissant à la mort. C'est ce qui s'est produit dans notre observation n° 21 où la gravité de cet accident doit être rapportée en définitive au terrain hépatique.

Cas	Sexe Age	Antécédents Digestifs	Prise Habelle	Prise Occelle	Aspirine Soluble	Aspirine N.Soluble	Aspirine Délitée	Aspirine N.Délitée	A jeun	Au repas
20	H-50	Alcoolisme, hématémèse 6 ans avant consécutive à une prise importante d'aspirine. Cirrhose		X 0,5 g		X		X	X	
21	F-50	Cirrhose éthylique, HTP. Hématémèse 3 mois avant due à la rupture de varices oesophagiennes.		X 1g/jour x 3jours		X				X
22	H-58	Cirrhose éthylique HTP		X		X			X	
23	H-49	Cirrhose éthylique HTP		X 1 g.		X				X
24	H-61	Cirrhose éthylique. HTP. Hépatite virale à l'âge de 7 ans	X 3cps/j.		X		X		X	
25	H-80	Cirrhose éthylique. HTP. avec varices oesophagiennes.		X		X	X		X	
26	H-60	Cirrhose éthylique HTP	X	X 1g/j. x5 j.		X		X	X	

Hémorragies digestives survenues après ingestion d'aspirine chez des cirrhotiques.

Cas	Héma-témèse	Melaena	Abondance	Délai écoulé entre ingest. & hémorragie	Signes Radiologiques	Lésions mises en évidence par la fibroscopie
20		X	Grande Ht:28 % 5 flacons	Moins de 24 h.	Accentuation du relief muqueux de l'estomac.	Absence de varice oesophagienne. Muqueuse gastrique oedématiée et fragile. Gastrite hémorragique avec érosion prépylorique de la face postérieure.
21	X		Grande récidive Décès.	48 h.	T.O.G.D. non pratiqué	Varices oesophagiennes, la 1° hématémèse était due à une gastrite hémorragique. 2° hématémèse rupture de varices oesophagiennes vérifiée à l'anatomie pathologique
22	X		Moyenne	Moins de 24 h.	Varices oesophagiennes : pas de signe d'ulcère	Varices oesophagiennes. Dans la partie verticale de l'estomac : sang noirâtre déposé sur les parois, il est possible que l'un des caillots recouvre une petite ulcération.
23	X		Grande Récidive		Varices oesophagiennes, gastrite à gros plis	Varices oesophagiennes volumineuses avec petite ulcération au 1/3 inf. de l'oesophage et une autre + importante à la jonction oeso-cardiale. Gastrite à gros plis oedématiés avec quelques éléments purpur.
24	X		Moyenne Ht:36 % 2 flacons	Moins de 24 h.	Volumineuses varices au 1/3 inf.de l'oesophage.Pas de lésion visible au niveau de l'estomac.	Varices oesophagiennes. Une ulcération au niveau du cardia saignant légèrement peut être due à l'introduction de la sonde de BLAKEMORE.
25	X		Grande Ht:20 % 10flacons	3 h.	Volumineuses varices oesophagiennes.	Varices oesophagiennes turgescentes au niveau du 1/3 inférieur de l'oesophage. Gastrite hypertrophique.
26	X		Grande Ht:25 % Récidive	Moins	Varices oesophagiennes. Pas de lésion pariétale gastrique ni duodénale.	Varices oesophagiennes du 1/3 inférieur de l'oesophage, modérées, peu turgescentes, se prolongeant vers le cardia. Antrite à gros plis.

Ces malades sont prédisposés à saigner sous aspirine car son action pourra s'exercer de multiples façons en raison de nombreux facteurs en jeu.

- les uns locaux : représentés d'une part, par la gastrite éthylique de même que l'oesophagite basse avec fissures et érosion de la muqueuse. L'action irritative de l'aspirine pourrait ainsi s'exercer sur ces muqueuses fragilisées, déclenchant l'hémorragie par un mécanisme purement local.

D'autre part, rappelons le rôle important de l'hypertension portale qui va aboutir progressivement à la distension de tous les petits vaisseaux de la sous-muqueuse gastrique et à la formation de varices oesophagiennes. Cet état de stase vasculaire, de congestion de la muqueuse représente un terrain très vulnérable. L'action locale de l'aspirine pourra provoquer par érosion de cette muqueuse un saignement important.

- Les autres généraux : ce sont les anomalies vasculaires et les perturbations hémostatiques :

. On connait la fragilité capillaire indiscutable des cirrhotiques dans tous les territoires dont témoigne en particulier le signe du lacet. Dans le territoire digestif, cette fragilité capillaire favorise certainement l'action épithéliolytique locale de l'aspirine.

. De plus, les anomalies plaquettaires et surtout la baisse du taux de prothrombine sont responsables chez le cirrhotique des perturbations du mécanisme de la coagulation et joueront un rôle très aggravant.

Ces différents facteurs représentent donc chez le cirrhotique un ensemble de fragilisations locales et générales qui le rendent particulièrement vulnérable à l'action nocive de l'aspirine.

En conclusion : L'alcoolisme et ses conséquences : gastrite simple et surtout cirrhose nous apparaît donc comme une cause favorisante tout aussi fréquente que l'ulcère.
De l'ensemble des faits exposés dans ce chapitre il paraît logique d'interdire l'ingestion d'aspirine aux cirrhotiques.

3- Tumeurs digestives

Chez 3 malades l'ingestion d'aspirine a révélé la présence d'une tumeur gastrique méconnue jusque là.

Dans de tels cas, l'aspirine en déclenchant l'hémorragie peut avoir un rôle plus providentiel que néfaste si elle vient révéler une lésion encore peu étendue.

- Ainsi l'observation n° 28, concerne un homme de 49 ans, sans passé digestif, consommateur occasionnel d'aspirine.

6 heures après la prise de 2 comprimés d'aspirine, non délités, pour lombalgies (il prenait 4 comprimés par jour depuis 5 jours), ce sujet se plaint d'asthénie, de vertiges, le tout accompagné de selles noires.

Lors de son transport à l'hopital il fait une hématémèse abondante suivie de melaena le lendemain matin.

Dans le service il refait une hématémèse ayant nécessité la transfusion d'un litre de sang et de cinq culots globulaires (l'hématocrite était à 21 %).

La fibroscopie pratiquée en urgence ne montre pas de varice oesophagienne visible. L'estomac ne peut être exploré car le malade rejette un flot de sang rouge mêlé de caillots.

La réanimation est poursuivie mais l'hémorragie ne s'arrête pas et après une transfusion de 6 flacons de sang le malade est transféré en chirurgie où il est opéré d'urgence.

Compte tenu opératoire : L'estomac est distendu par des caillots ; il existe un volumineux ulcère au niveau de la face postérieure près de la petite courbure verticale perforé-bouché dans l'arrière cavité des épiploons. Le pédicule coronaire stomachique est très épais et rétracté sur l'ulcère.

Hémigastrectomie emportant l'ulcère, anastomose gastro-duodénale type PEAN.

L'histologie de la pièce conclut à un adéno-carcinome gastrique bien différencié, infiltrant associé à des lésions de gastrite. Il n'existe pas de métastase ganglionnaire.

Le malade revient dans le service 8 jours plus tard où ont été pratiquées : une scintigraphie hépatique et une radiographie du thorax qui ne montrent pas la présence de métastase.

En résumé : Chez un homme de 49 ans, sans passé digestif, survenue d'hématémèses répétées, incoercibles peu après l'ingestion d'aspirine nécessitant l'intervention. Découverte d'un adéno-carcinome gastrique bien différencié, infiltrant mais sans métastase.

- De même, l'observation n° 27, concerne une femme de 63 ans sous traitement anti-coagulant depuis 4 ans à la suite d'une hémiplégie droite emboligène s'accompagnant d'une paralysie faciale, à l'occasion de laquelle on découvre une arythmie.

En 1970 cette arythmie est régularisée par un choc électrique.

En Juillet 1972, la malade fait une hématémèse à la suite de l'ingestion de 4 comprimés d'aspirine pour céphalées.

Le transit oeso-gastro-duodénal met en évidence, d'une part un diverticule du tiers inférieur de l'oesophage, mais surtout d'autre part, une image lacunaire antrale.

La fibroscopie montre qu'il s'agit d'une tumeur régulière, lisse, implantée de façon sessile, large d'environ 6 à 7 cms. On voit à jour frisant une ulcération peu étendue mais très creusante.

Plusieurs biopsies sont pratiquées mais aucun foyer tumoral n'est retrouvé dans les fragments prélevés.

La malade est alors confié au Professeur CLOT qui l'opère le 25/10/1972.

Compte rendu opératoire : La palpation de l'estomac permet de retrouver facilement la tumeur. La paroi gastrique est parfaitement souple, il n'y a pas d'adénopathie, pas de métastase. On pratique une gastrotomie antérieure puis, par voie endogastrique, on réalise une excision emportant la paroi postérieure. La gastrotomie antérieure est fermée transversalement de façon à éviter toute sténose.

La conclusion de l'examen anatomique montre qu'il s'agit d'un léiomyome gastrique.

Les suites opératoires sont extrèmement simples.

La malade est remise aux anticoagulants, d'abord héparine, puis relais par un anti-vitamine K auquel on associe un digitalique.

Bien évidemment on interdit formellement la prise d'aspirine à la malade.

En résumé : Chez une femme de 63 ans, sans passé digestif, mais sous traitement anticoagulant, survenue d'une hématémèse abondante 12 heures après l'ingestion d'aspirine. Découverte à l'intervention d'un lésiomyome gastrique bénin.
Dans cette observation on peut penser qu'à l'action érosive de l'aspirine vient s'ajouter son effet potentialisateur de l'action anticoagulante de l'anti-vitamine K.

Cas	Sexe Age	Antécédents Digestifs	Prise Aspirine							
			Hab elle	Occ elle	Soluble	N.Soluble	Délitée	N.Délitée	A jeun	Au repas
27	F-63	Aucun, mais traitement anticoagulant (anti-vitamine K) suivi pour arythmie		X 3g. en 24 h.		X		X	X	
28	H-49	Néant		X 2g/j. x5 j.		X		X		
29	F-44	Néant		X 2cps 1 h. avant		X			X	
30	F-79	Cancer du rectum opéré il y a 3 a.		X		X				

Hémorragies digestives survenues après ingestion d'aspirine chez des sujets porteurs d'une tumeur digestive.

Cas	Héma-témèse	Melaena	Abondance	Délai écoulé entre ingest. et hémorragie	Signes radiologiques	Lésions mises en évidence par la fibroscopie
27	X		Grande Intervention	12 h.	Diverticule du 1/3 inférieur de l'oesophage. Image lacunaire antrale.	Tumeur régulière, lisse, sessile, large de 6 cms. On voit à jour frisant une ulcération large mais très creusante. Biopsies : aucun foyer tumoral retrouvé. Intervention : la palpation de l'estomac permet de retrouver facilement la tumeur. Paroi gastrique souple, pas d'adénopathies pas de métastases. Leiomyome gastrique bénin.
28	X		Grande récidivante incoercible intervention	6 h.	T.O.G.D. non pratiqué	Pas de varice oesophagienne visible. L'estomac ne peut être exploré car le malade rejette un flot de sang rouge mêlé de caillots. Intervention : volumineux ulcère au niveau de la face postérieure près de la petite courbure verticale perforé-bouché dans l'arrière cavité des épiploons. Pédicule coronaire stomachique épais et rétracté sur l'ulcère. Hémigastrectomie emportant l'ulcère, anastomose gastro-duodénale type PEAN. Histologie : adéno-carcinome gastrique bien différencié infiltrant associé à des lésions de gastrite.
29	X		Petite	1 h.	Image lacunaire antrale, contours réguliers, arrondis.	Polype de la grande courbure antrale prépylorique, sessile, à larges bases d'implantation et dont la bénignité est affirmée par la biopsie. Intervention quelques semaines plus tard.
30		X	Petite	moins de 24 h.	Suspicion d'ulcère pylorique	Ulcère pylorique confirmé par la fibroscopie. Scintigraphie hépatique : foie métastatique.

- De la même manière, la survenue d'une hématémèse 1 heure après l'ingestion d'aspirine a permis de mettre en évidence chez une troisième malade la présence d'un polype gastrique.

En conclusion : L'ingestion d'aspirine a révélé chez ces 3 malades la présence d'une tumeur gastrique méconnue jusque là permettant un diagnostic plus précoce, ce bénéfice diagnostique se double surtout dans l'observation n° 28 d'un bénéfice thérapeutique permettant le traitement chirurgical efficace de ces tumeurs.

L'existence préalable d'une lésion digestive n'est certainement pas le seul facteur favorisant la survenue d'une hémorragie aspirinique puisque dans le service, chez plusieurs sujets à la fois consommateurs d'aspirine et porteurs d'une lésion digestive, nous n'avons pas noté la survenue d'hémorragie.

Ceci nous amène donc a envisager le rôle d'autres facteurs, en particulier :

III- ROLE DE LA PRESENTATION ET DES MODALITES D'ABSORPTION

1- Rôle de la présentation

La présentation pharmaceutique de l'acide acétylsalicylique semble jouer un rôle déterminant.

a- Aspirine ordinaire :

Ainsi, dans notre travail l'aspirine non soluble cristalisée est statistiquement en cause dans plus de 85 % des cas.

Toutefois, il faut remarquer qu'elle est aussi de loin la plus employée.

ALVAREZ et SUMMERSKILL (2) la tiennent pour responsable dans 92 % des cas, MUIR et COSSAR (125) dans 98 %.

Les travaux expérimentaux montrent que c'est l'aspirine insoluble qui donne le plus de manifestations hémorragiques et les plus importants saignements occultes.

De nombreux dérivés salicylés ont été préparés pour essayer de pallier à certains inconvénients de l'acide acétylsalicylique : son manque de solubilité, son acidité (bien que celui-ci soit un acide faible), son absorption au niveau de l'estomac.

b- Dérivés solubles :

Les plus connus sont le salicylate de soude et les sels calciques et sodiques d'aspirine qui sont très solubles et ingérés en solution aqueuse.

DOUTHWAITE et LINTOTT (47) avaient comparé les effets de l'aspirine et de l'acétylsalicylate de calcium et trouvaient peu de réactions locales avec le produit soluble.

MUIR et COSSAR (125) administrant le médicament sous forme soluble et insoluble à des ulcéreux 2 heures avant gastrectomie constatent la meilleure tolérance de l'acétylsalicylate de calcium soluble.

Cependant, plus prés de nous WOOD (175), STUBBE (158) déclarent d'après leurs expériences : l'aspirine simple et ses sels solubles donnent les mêmes taux de pertes fécales de sang.

Plus récemment encore, ARON et Coll. (6) expérimentant sur les sels solubles d'aspirine (acétylsalicylate de sodium ou de calcium) démontrent qu'ils sont plus rapidement absorbés sous cette forme et qu'ils provoquent moins d'irritation gastrique.

Les avis sont donc divergents, mais il semble raisonnable de penser que les sels solubles d'aspirine sont quand même moins nocifs pour la muqueuse gastrique que l'aspirine ordinaire cristallisée.

c- Dérivés tamponnés effervescents :

Les préparations effervescentes contiennent une grande quantité de bicarbonate de soude de façon à neutraliser, d'une part l'acidité pourtant faible de l'aspirine, et d'autre part celle du suc gastrique.

COOKE et HUNT (31) ont étudié les conséquences de l'absorption d'aspirine tamponnée (pH : 7) et non tamponnée (pH : 2,8). Ils se sont aperçus que, avec le produit tamponné, l'évacuation de l'estomac était plus rapide et l'absorption d'acide acétylsalicylique moins importante.

D'autre part, les préparations tamponnées maintiennent un pH intra gastrique suffisamment élevé pour que le salicylate reste présent dans sa forme ionisée, ce qui diminue son absorption et son contact avec les cellules muqueuses.

Mais SALTER (150) précise que l'alcalose qu'elles entrainent rend inacceptable leur usage à long terme.

d- Aspirine enrobée :

Les tablettes d'aspirine sont enrobées par un composé stable en milieu acide et rapidement dissous en milieu alcalin : ces préparations ne se dissocient théoriquement qu'au niveau de l'intestin où l'aspirine peut alors être absorbée.

Il ressort des travaux concernant les aspirines à délitement intestinal qu'elles provoquent beaucoup moins de troubles au niveau de la muqueuse gastrique, mais on ne sait pas si cette aspirine à absorption intestinale a bien une efficacité équivalente à celle de l'aspirine ordinaire.

Toutefois, les compositions solubles, tamponnées effervescentes, enrobées, si elles sont rarement en cause dans les saignements digestifs importants, ne sont pas dénuées de tout pouvoir hémorragique.

C'est ainsi que PIERSON et ses collaborateurs (137), SCOTT (153) étudiant la déperdition sanguine par la méthode des hématies marquées au chrome 51 radio-actif, trouvent des pertes avec toutes les sortes d'aspirine mais en proportion différente suivant les préparations.

Ceci permet d'établir une certaine graduation dans la nocivité, ce qui transparait bien dans le tableau suivant emprunté à SCOTT.

Nature de l'aspirine	% de cas d'hémorragies
Acide acétylsalicylique libre	70 %
Sels d'A.A.S. (soluble)	65 %
A.A.S. + carbonate de soude (aspirine effervescente)	55 %
Comprimés enrobés résistant au suc gastrique	32 %

Aucune préparation n'est donc dénuée de tout inconvénient mais l'acide acétylsalicylique libre est le plus irritant.

2- Rôle des modalités d'administration

- Le fait d'avaler les comprimés en entier (14 fois) ou de les déliter préalablement (6 fois) paraît modifier légèrement les propriétés irritantes du médicament. Dans la statistique de MUIR et COSSAR, la différence est sensiblement la même (comprimés entiers 30 fois, délités 17 fois).

- Par contre, l'aspirine apparaît nettement plus nocive prise à jeun. En moyenne elle est absorbée ainsi 3 fois sur 4 dans notre série. Pour MUIR la proportion est de 4 fois sur 5. ANDERSON (3), dans une étude faite sur le cobaye constate également que le jeune diminue la résistance de la muqueuse gastrique.

- En ce qui concerne la quantité ingérée, nous constatons comme la plupart des auteurs que les doses sont extrêmement variables et que les plus faibles suffisent pour déterminer une hémorragie.

- Le rôle de la chronicité de la consommation n'apparait pas dans notre série puisque 33 % des sujets seulement sont des consommateurs chroniques.

- La voie orale a été le mode d'administration chez tous nos malades. Cependant, certains auteurs dont HANAUT (68) ont rapporté des lésions de rectite hémorragique après introduction de suppositoire d'aspirine.

- Des recherches récentes ont été faites par ARON et Coll (6) sur l'injection intra-musculaire et intra-veineuse d'acétylsalicylate de lysine qui est un produit très soluble et ne présente aucun inconvénient avec ces voies d'administration. Ils ont pu produire chez des rats des gastrites érosives hémorragiques mais en injectant des doses considérables : 150 à 300 mgs/kg. Par contre, aux doses thérapeutiques de l'ordre de 50 mgs/kg, ils ne constatent aucune lésion. En clinique humaine, l'injection journalière de 2 à 8 grammes de ce médicament ne provoque aucun accident hémorragique.

Ils n'ont observé que dans un seul cas une ulcération en coup d'ongle chez une malade qui avait fait quelques jours avant une hématémèse très importante après absorption de 2 comprimés d'aspirine.

COOKE et GOULSTON (30) ont perfusé des volontaires par de l'acétylsalicylate de sodium : 3 grammes par jour pendant 3 jours et ils ne sont pas arrivés à déclencher des saignements occultes.

Il semble donc, d'après tous ces travaux, que la voie d'administration parentérale d'aspirine soluble, aussi efficace sur le plan thérapeutique que la voie orale est moins susceptible de favoriser les hémorragies gastro-intestinales.

Il reste un aspect important de la question à examiner :

IV- <u>COMMENT EXPLIQUER QUE L'ACCIDENT HEMORRAGIQUE DEMEURE SI PEU FREQUENT EN REGARD DE LA CONSOMMATION MASSIVE DE CE PRODUIT</u> ?

La plupart des auteurs expliquent ce fait en retenant l'importance d'un terrain prédisposé responsable d'une diminution des moyens de protection de la muqueuse gastrique.

Cette réduction de la résistance de la muqueuse à l'agression de l'acide acétylsalicylique peut résulter, en dehors des lésions digestives telles que : ulcère, cirrhose ou tumeur digestive, de :

1- L'existence d'un "terrain ulcéreux"

Certains auteurs ont insisté sur le fait que l'on retrouve parfois chez certains malades, apparemment non ulcéreux, un terrain ulcéreux héréditaire pour peu qu'on les interroge soigneusement.

C'est ainsi que LEURAT et LAMBERT (101), par des anamnétiques personnels ou familiaux, retrouvent des saignements en faveur d'un terrain ulcéreux chez 78 % de leurs malades hospitalisés pour hémorragie digestive.

JENNINGS (80) rattache ce terrain ulcéreux à l'existence chez ces mêmes sujets d'un état psychique anxieux qui intervient dans la formation de l'ulcère et prédispose aux hémorragies gastriques.

2- L'existence de l'association d'autres facteurs

JENNINGS montre l'importance d'éléments extrinsèques tels que : l'émotion, l'anxiété, la fatigue, les repas irréguliers, les infections, l'alcool, le tabac dans le développement de ces épisodes hémorragiques.

Récemment, SIBILLY et BOUTELIER (155), dans une monographie présentée au 76° Congrès Français de Chirurgie, traitant des complications digestives du stress, font état d'érosions et d'ulcérations gastro-duodénales semblables à celles provoquées par l'aspirine, apparaissant au cours du stress.

a- Facteurs nerveux :

On peut retrouver chez la plupart des sujets ayant présenté une hémorragie après prise d'aspirine, soit un certain état psychique fait d'anxiété, de fatigue et de tension nerveuse, soit, quelques jours avant l'accident, un choc psycho-affectif.

WOLF et WOLFF (173) ont observé que l'anxiété et l'agressivité provoquent une hypersecrétion, une augmentation du péristaltisme et une hyperhémie de la muqueuse gastrique.

SIBILLY et BOUTELIER ont démontré que le stress émotionnel est un facteur important pour la constitution des gastrites hémorragiques.

Le stress constant des conditions de vie moderne et urbaine, la fatigue, la tension nerveuse, les soucis, les responsabilités, favorisent ces modifications de la muqueuse gastrique et prédisposent aux hémorragies alors que, par ailleurs, la consommation d'aspirine paraît être augmentée par ce mode de vie.

b- Facteurs infectieux :

LANGMAN (87) a remarqué la grande fréquence des hémorragies gastro-duodénales en hiver, qui est la saison où l'on rencontre le plus d'infections respiratoires aiguës et le plus de prise d'aspirine.

JENNINGS (80) a fait la même constatation, l'infection virale peut provoquer des gastrites ou exacerber les symptômes d'un ulcère peptique préexistant, tandis que les désordres respiratoires chroniques maintiennent un état hypoxique et congestif de la muqueuse.

c- Facteur irritatif local :

- La fumée de cigarettes :

En 1957, AVERY JONES suggérait que l'augmentation de fréquence de l'ulcère peptique pouvait être directement liée à l'augmentation du nombre des fumeurs. JENNINGS reconnait aussi cette action nocive du tabac chez les grands fumeurs.

- L'alcool :

GOULSTON et COOKE (60) constatent que la moyenne journalière des pertes de sang fécal dues à l'ingestion d'aspirine est nettement augmentée par l'absorption d'alcool, alors que

l'alcool seul ne provoque pas de saignement. L'alcool a une action plus importante si l'estomac est vide, et comme il stimule la secrétion acide, il est possible que l'augmentation des hémorragies après aspirine et alcool associés, soit le résultat d'un abaissement du pH gastrique.

- La phenylbutazone :

Ce produit seul peut provoquer des saignements aigus et avec l'aspirine ces effets sont majorés.

- Les anticoagulants :

L'acide acétylsalicylique potentialise les effets de l'héparine et des anti-vitamines K, si bien que la prise d'aspirine peut être dangereuse quand elle est associée à un traitement anticoagulant et peut provoquer des hémorragies massives (Obs. n° 27).

D'autres médicaments peuvent avoir une influence aggravante sur les hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine, mais leur énumération dépasse les limites de cette étude.

d- Facteur carentiel :

Des études récentes ont montré que la carence infra-clinique en vitamine C prédispose aux hémorragies induites par l'aspirine.

RUSSEL et Coll. (148) ont étudié les taux d'acide ascorbique leucocytaire chez deux groupes de sujets et ils trouvent que ces taux sont beaucoup plus bas chez des sujets ayant présenté des hémorragies après prise d'aspirine que chez les groupes témoins. Ainsi le scorbut infra-clinique peut être un facteur très important dans la production de ces hémorragies. Les résultats ont conduit ces auteurs à étudier les effets de l'aspirine sur des cobayes soumis à un régime carencé en vitamine C, les animaux atteints de léger scorbut saignent plus facilement que les témoins et l'administration d'aspirine augmente très nettement la tendance à saigner de la muqueuse gastrique.

D'après ces divers travaux, on se rend compte de la multiplicité des éléments intervenant dans la survenue des hémorragies digestives et lorsque plusieurs facteurs sont réunis chez un même malade, l'augmentation d'un ou de plusieurs d'entre eux permet de déclencher l'accident hémorragique.

L'aspirine intervient le plus souvent comme facteur déclenchant, les autres éléments associés intervenant pour préparer la muqueuse et faciliter l'action érosive de l'acide acétylsalicylique.

V- FINALEMENT

La mise en évidence du rôle de l'aspirine dans le déclenchement d'une hémorragie va dépendre avant tout de l'interrogatoire et de l'étude soigneuse des commémoratifs de l'accident.

La malade en effet, révèle très rarement spontanément l'absorption récente de l'aspirine ; habituellement il ne la considère pas comme un médicament et ce geste lui parait banal.

Il faut parfois reprendre plusieurs fois l'interrogatoire du patient ou de la famille avant d'acquérir la certitude de la prise et se méfier des synonymes ou des associations sous lesquelles se camoufle l'aspirine.

Ainsi, bien des accidents hémorragiques provoqués par l'ingestion d'acide acétylsalicylique peuvent échapper si l'on ne recherche pas systématiquement sa participation possible.

HYPOTHESES D'ACTION

Si la responsabilité de l'aspirine dans le déclenchement de certaines hémorragies digestives ne prête plus à discussion, par contre les mécanismes intimes de son action restent encore obscurs et font l'objet d'hypothèses nombreuses et complexes.

I- L'EFFET DIRECT : L'ACTION TOXIQUE LOCALE

Elle rallie l'opinion de la majorité des auteurs ; les constatations endoscopiques avec la présence de particules d'aspirine enclavées dans les plis de la muqueuse gastrique et centrant les lésions ont une valeur formelle.

Ainsi MOUTIER (122), au cours d'une gastroscopie, a constaté une couronne d'oedème entourant un comprimé d'aspirine avec suffusions hémorragiques à son contact.

Rappelons également les expérimentations de DOUTHWAITE et LINTOTT (47) qui, chez 16 sujets venant d'absorber de l'aspirine, ont constaté 13 fois une réaction congestive de la muqueuse gastrique en des zones centrées par des particules d'aspirine non dissoutes, et de MUIR et COSSAR (125) qui ont décrit sur une pièce de gastrectomie une ulcération aiguë de la grande courbure dont le fond était occupé par un demi comprimé d'aspirine.

Depuis, de nombreux auteurs dont : HURST et LINTOTT (76), WEISS (170), VICKERS (167) et bien d'autres ont fait les mêmes constatations, mettant en évidence après la prise d'aspirine, l'existence de petites zones hyperhémiques, congestives, hémorragiques situées autour de petites particules d'aspirine.

La localisation fréquente des ulcérations sur la grande courbure horizontale au point déclive, est un autre élément en faveur de cette action locale.

Cette action corrosive locale réalise une véritable perte de substance d'origine chimique.

Pour LEVRAT et LAMBERT (101) cette action irritative sur la muqueuse gastrique est un cas particulier des propriétés épithéliolytiques générales des salicylés, observées sur la peau ou les muqueuses : le salicylate de méthyl exerce une action de rubéfaction cutanée, l'acide salicylique une action décapante utilisée en dermatologie.

L'agressivité de l'acide acétylsalicylique peut être observée en dehors de la muqueuse gastrique. Nous rappellerons, ici, une observation de HANAUT (68) qui prouve la fragilité de la muqueuse rectale sur un terrain sensible : un sujet, avec des antécédents ulcéreux familiaux, reçoit 2 suppositoires par jour d'aspirine, en raison d'une intolérance gastrique à ce médicament ; dès le premier suppositoire il ressent de violentes brûlures rectales et lors du quatrième il présente une importante hémorragie rectale de sang rouge.

ROTH et VALDES-DAPENA (145) chez l'homme, étudient l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse buccale : chez 12 sujets, après qu'un quart de comprimé soit placé entre joue et gencive, apparaît un placard irrégulier, blanchâtre qui atteint lèvre et gencive et déborde largement l'endroit où était placé le comprimé.

DAVENPORT (38 à 41) : le célèbre physiologiste américain, à l'issue d'une série d'expérimentations sur l'animal, donne de cette action directe une explication assez séduisante qui est citée en référence par la plupart des auteurs :

L'aspirine est un acide organique, ionisé, hydrosoluble dans une solution dont le pH est au-dessus de sa constante de dissolution (pKa) ; par contre il est non ionisé, liposoluble dans les solutions dont le pH est inférieur à sa constante de dissolution, le point de dissolution est à 3,5 ; donc, dans une solution de pH neutre, toutes les molécules de l'acide acétyl-

salicylique peuvent être ionisées et hydrosolubles. Dans une solution de pH inférieur à 3,5, la plupart des molécules ne sont pas ionisées et liposolubles.

Les substances liposolubles diffusent rapidement à travers la membrane lipoprotéique des cellules de la muqueuse gastrique et ce d'autant plus qu'elles sont plus liposolubles, donc plus le pH du contenu gastrique est bas, plus l'acide acétylsalicylique est rapidement absorbé.

De ce fait, au pH gastrique normal l'aspirine va être rapidement absorbée, endommager la barrière muqueuse par rupture de la couche lipoprotéique de surface cellulaire et causer la desquamation des cellules par rupture de leur pont de jonction. La muqueuse devient alors anormalement perméable aux ions et aux composés solubles de l'eau.

Cependant, DAVENPORT précise que les saignements ne se produisent que si la muqueuse est en même temps exposée aux salicylates et à un acide fort comme l'acide chlorhydrique du suc gastrique. L'aspirine provoque les premières lésions et l'acide va pénétrer à travers la brèche pour léser les vaisseaux muqueux et provoquer des hémorragies.

Une autre conséquence de la lésion initiale est la libération d'histamine qui provoque une vaso-dilatation capillaire et une fuite plasmatique entraînant un oedème muqueux et une déperdition de liquide plasmatique à travers la brèche muqueuse.

Si l'on étudie l'hématocrite du sang circulant qui se trouve dans l'estomac, il n'est que de 10 %, ce qui permet de dire que la fuite plasmatique est bien supérieure à la perte d'hématies.

Il se produit aussi des modifications ioniques : l'augmentation de perméabilité muqueuse a pour conséquence une fuite des ions sodium, potassium et chlore.

Cette théorie permet d'expliquer que la quantité d'acide acétylsalicylique absorbée par l'estomac dépend de la désintégration et de la dissolution du comprimé, de la vacuité ou de la plénitude de l'estomac, du pH de la surface muqueuse. Un estomac vide, un pH bas, une dissolution augmentée sont les 3 facteurs qui se combinent pour éroder la muqueuse très vascularisée, qui saigne facilement.

Elle permet aussi d'expliquer la meilleure tolérance de l'aspirine tamponnée puisque l'utilisation de ces préparations neutralise l'acidité du milieu gastrique dès le début des phénomènes agressifs, diminuant l'absorption d'acide acétylsalicylique et le pouvoir nocif de l'acide présent dans le suc gastrique.

CROFT et WOOD (34) ont suggéré que les lésions induites par l'acide acétylsalicylique résultent d'un effet irritant augmentant l'exfoliation cellulaire et que les érosions gastriques et les hémorragies surviennent quand le taux de perte des cellules de surface dépasse le taux de remplacement. Cette hypothèse est basée sur des études cytologiques de l'aspiration gastrique avant et après administration d'aspirine.

Sur cette base CROFT et WOOD ont suggéré que le saignement du tube digestif était une réponse physiologique de l'estomac à l'ingestion d'acide acétylsalicylique.

MARTIN (117) a fait une étude électrosplanchnographique chez une malade ayant présenté une hémorragie après absorption d'une dose importante d'acide acétylsalicylique et, notant d'importantes perturbations fonctionnelles digestives, surtout au niveau de l'estomac et de la région centro-pylorique, il pense que ces constatations plaident en faveur d'une action locale discrète corrosive.

Mais l'action hémorragique de l'aspirine ne se résume pas à un effet local puisque plusieurs expérimentateurs tels : LYNCH (112), BARBOUR (9), MENGUY (120) et LEVRAT lui-même, ont pu, sur l'animal, obtenir les mêmes lésions gastriques en donnant le médicament par voie parentérale.

C'est ainsi que d'autres facteurs ont été mis en cause :

II- AUGMENTATION DE LA SECRETION ACIDE

Plusieurs auteurs ont étudié l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la secrétion gastrique acide. Toutefois leurs conclusions ne concordent pas.

Alors que les premiers travaux publiés (SCHNEDORF-CLARK et ADAMS) concluaient à l'augmentation du volume et de l'acidité des secrétions gastriques, de plus récents : tels ceux de WINKELMANN, de LYNCH (112), de SCHNEIDER (152) tendent à prouver, au contraire, que l'aspirine n'a pas d'action sur la secrétion gastrique et sa teneur en acide, ou que si elle en a une, elle l'abaisse. C'est aussi l'opinion de DAVENPORT qui explique cet abaissement apparent par l'irruption de l'acide chlorhydrique à l'intérieur de la muqueuse.

III- DIMINUTION DE LA PRODUCTION DE MUCUS

Plutôt que d'augmenter la secrétion acide, l'aspirine semble agir sur la secrétion muqueuse.

Ainsi, MENGUY et MASTERS (120), expérimentant sur des chiens et des rats, trouvent qu'elle diminue beaucoup le taux de la secrétion muqueuse, et qu'elle altère la composition du mucus au point de rendre théoriquement moins efficiente la couche muqueuse protectrice.

Le mucus normal est composé en grande partie de glucides, ce qui le rend résistant aux enzymes protéolytiques.

Les composés salicylés vont modifier la composition du mucus : ils diminuent surtout sa composante glycoprotéique, cette chute porte en particulier sur l'hexosamine et le L fucose

Ces modifications du mucus correspondent à une altération du métabolisme de la cellule muqueuse.

Les altérations quantitatives et qualitatives vont diminuer l'efficacité de la couche protectrice de l'épithélium, et celui-ci va se trouver plus vulnérable devant l'attaque du suc gastrique. Des érosions et des ulcérations hémorragiques peuvent en être la conséquence.

IV- ACTION DE TYPE NEURO-HUMORAL

Les divers effets thérapeutiques de l'aspirine : analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoire résultent d'une action centrale hypothalamique du médicament.

D'autre part, les salicylés auraient une action secondaire sur l'hypophyse, entraînant une décharge d'ACTH et produisant ainsi une secrétion de cortisone par la surrénale. L'effet "cortisone like" de l'aspirine est bien connu et il a suscité d'innombrables travaux.

Ainsi, la cortisone libérée pourrait, par son pouvoir ulcérigène, intervenir dans la constitution des lésions hémorragiques aiguës.

Mais cet effet hormonal ne peut être invoqué qu'avec des doses très considérables d'aspirine, ingérées de manière répétée, maintenant ainsi des taux de salicylémie suffisants et laissant au phénomène hormonal le temps de s'établir.

Aux doses thérapeutiques usuelles, les salicylés ne provoquent pas d'hypersecrétion endogène de corticoïdes.

De plus, il paraît peu probable que ce mécanisme puisse intervenir lorsque l'hémorragie se produit avec l'acide acétylsalicylique encore présent dans la lumière gastrique.

V- ACTION SUR LA CRASE SANGUINE

D'autres auteurs évoquent l'action de l'aspirine sur la crase sanguine. On connait en effet les syndromes hémorragiques qui peuvent compliquer les traitements salicylés prolongés ou les intoxications. Il peut s'agir d'épistaxis, de ménorragies, de purpura ou d'hémorragies consécutives à une petite intervention, telle une ablation dentaire ou une amygdalectomie.

1- On a pu penser que les hémorragies résultaient d'une hypothrombinémie.

Cependant KUIPER et Coll. étudiant le taux de prothrombine chez des malades pendant la période d'ingestion d'aspirine, ne trouvent aucune modification significative.

De même dans notre étude, le taux de prothrombine étudié sur les malades sans passé digestif, venant de saigner après ingestion d'aspirine, se révèle normal à chaque fois.

Mais il peut arriver que les doses fortes et prolongées puissent provoquer une diminution du taux de prothrombine par action toxique sur la cellule hépatique.

Cet effet n'est certainement pas négligeable aux doses même usuelles chez les cirrhotiques.

De même, chez les malades sous traitement anticoagulant, l'acide acétylsalicylique représente un danger certain (obs.n°27) car il potentialise les effets des antivitamines K et de l'héparine.

2- En fait, l'action sur la crase sanguine résulte d'une altération de la fonction plaquettaire.

Déjà en 1955, J.L. BEAUMONT (10) montrait que le temps de saignement est allongé chez tout sujet normal qui prend de l'aspirine. Il concluait que cet allongement du temps de saignement n'était pas imputable à une action sur la coagulation du sujet et notamment sur la prothrombinémie. Il est dû plutôt à une diminution de l'adhésivité des plaquettes.

Plus près de nous, QUICK (139) avait observé une légère augmentation du temps de saignement chez le sujet normal, 2 heures après ingestion de 650 mg d'aspirine. Cette action serait due au radical acétyl et non à la fraction salicylée: ces constatations ont amené QUICK à définir un test de tolérance à l'aspirine, permettant de détecter certains syndromes hémorragiques rares.

Des études récentes rapportées par BADER et VERGOZ (8) ont montré que, chez les sujets qui prennent plus d'un gramme d'aspirine pendant plusieurs jours de suite, on observe un allongement net, mais non dramatique, du temps de saignement. Celui-ci passe de 2 à 4 minutes à l'épreuve de DUKE, à 7 ou 8 minutes et dépasse rarement 10 minutes. Cet allongement net,

mais modéré, du temps de saignement est retrouvé à peu près constamment et il est significatif.

Tout le monde s'accorde d'ailleurs pour proscrire l'aspirine chez les sujets qui ont un trouble de l'hémostase, quelqu'il soit : essentiellement, bien sûr, dans les 2 plus fréquents : les thrombopénies et les hémophilies, mais aussi dans les syndromes plus rares, angiohémophilies notamment.

DREYFUS montre qu'il existe une catégorie de sujets dont l'hémostase est apparemment normale, qui présente une sensibilité particulière à l'aspirine. Le temps de saignement, chez eux, devient très allongé à la moindre prise d'aspirine, même unique et faible.

Le mécanisme d'action de l'aspirine sur le temps de saignement a fait l'objet de nombreuses études. Beaucoup de constatations ont été faites, mais il règne aussi beaucoup de controverses.

Il est certain que l'aspirine agit sur les plaquettes, non en créant une thrombopénie mais par "inhibition plaquettaire". Les plaquettes sont manifestement altérées dans leur propriété d'adhésion et surtout d'agrégation.

Selon LARRIEU et MARCEL (91), l'aspirine entraîne des modifications de l'hémostase primaire (ensemble des phénomènes initiaux de l'hémostase conduisant à la formation d'un thrombus plaquettaire in vivo).

L'acide acétylsalicylique est un remarquable inhibiteur du "release" : phénomène qui permet l'agrégation des plaquettes en présence d'adénosine diphosphate (A.D.P.) qui peut être d'origine intrinsèque, libéré par les plaquettes elles-mêmes au contact du collagène ou d'origine extrinsèque, libéré par les globules rouges. L'adrénaline (dont c'est un effet alpha), la thrombine, les endotoxines, les complexes antigènes-anticorps, la sérotonine sont également capables d'induire un "release" plaquettaire.

Quoiqu'il en soit ces modifications de l'hémostase sont minimes et elles ne peuvent constituer, chez un sujet normal, une tendance hémorragique. Cependant, son rôle peut être favorisant chez des sujets réceptifs.

VI- MECANISME ALLERGIQUE

On connait bien certaines réactions d'intolérance à l'aspirine telles que : l'urticaire, l'oedème de QUINCKE, l'asthme, qui traduisent l'hypersensibilité de ce médicament.

Dans les hémorragies provoquées par l'aspirine, certains faits restent difficiles à expliquer : certains sujets paraissent plus sensibles que d'autres, pour certains il suffit de doses très faibles pour déclencher des saignements importants, et d'autres, malgré une absorption chronique, ne font pas d'accident hémorragique. Ce qui a conduit certains auteurs à invoquer la notion de terrain allergique pour expliquer ces phénomènes.

En 1960, BLAMOUTIER (11) rapportait 7 observations de l'action allergisante de l'acide acétylsalicylique.

Certains malades, alors qu'ils prenaient ce médicament depuis plus ou moins longtemps sans présenter le moindre trouble, un jour se sensibilisent à celui-ci et font un accident hémorragique digestif ; chez ces malades l'auteur observe dans les 24 heures suivantes une crise d'asthme, d'urticaire ou d'oedème de QUINCKE.

Ces manifestations allergiques respiratoires ou cutanées, ainsi que les poussées hémorragiques gastriques, disparaissent avec la suppression de l'aspirine, ce qui, selon lui, prouve qu'un mécanisme d'hypersensibilité entre en jeu.

Plus récemment, le test de transformation lymphoblastique des lymphocytes cultivés in vitro a été pratiqué par DUFFAUT et Coll. (48). Chez 31 malades ayant présenté une gastrite hémorragique au décours de la prise d'aspirine, il se révèle positif dans 73 % des cas.

Le test apparaitrait comme une technique permettant de décoler une sensibilisation infra-clinique.

Le résultat est statistiquement différent de celui observé chez 23 ulcéreux ayant saigné dans les mêmes conditions et chez 42 témoins.

Les auteurs soulignent le caractère très antigénique de l'aspirine et pensent que le conflit immunologique peut jouer un rôle favorisant dans le déterminisme des lésions hémorragiques provoquées par ce médicament.

Cependant, la plupart des auteurs, même s'ils reconnaissent l'importance de ce terrain comme facteur favorisant, considèrent que l'allergie médicamenteuse est rarement en cause dans la génèse des accidents hémorragiques survenant après absorption d'aspirine et que l'action toxique locale, de contact, est le mécanisme principal des lésions gastriques.

CONCEPTION PATHOGENIQUE DU DECLENCHEMENT DE L'HEMORRAGIE PAR L'ASPIRINE

La plupart des observations cliniques d'hémorragies de l'aspirine montrent l'importance d'un terrain prédisposé. En effet, si l'aspirine est capable chez l'homme normal de provoquer les suffusions hémorragiques constatées à la gastroscopie, celles-ci ne se manifestent cliniquement que par ces "hémorragies occultes" retrouvées par la plupart des auteurs dans une proportion de 70 %. Il s'agit donc d'un phénomène pratiquement habituel et normal, parfois responsable d'une véritable "anémie des salicylés".

Chez l'homme normal, il semblerait donc que la muqueuse gastrique soit suffisamment protégée et résistante pour limiter l'action épithéliolytique de l'aspirine. Dans cette éventualité, il se produit sans doute une gastrite érosive, comme on le constate effectivement, mais qui ne saurait cependant aller jusqu'à l'accident hémorragique.

Mais s'il existe une baisse de la résistance naturelle de cette muqueuse, sous des influences fragilisantes diverses, l'action locale de l'aspirine pourra jouer au maximum et déclencher non plus une simple suffusion sanguine mais une véritable hémorragie.

En quoi consiste cette fragilisation ?

Différents éléments peuvent être retrouvés à son origine.

I- Avant tout, les diverses affections du tube digestif

1- Le terrain ulcéreux : dans un bon nombre de cas, il faut comprendre dans cette catégorie :

- Non seulement l'existence d'un ulcère en évolution, lésion patente, qui réalisera le point d'appel nécessaire à l'action du médicament.

- Mais aussi l'existence d'un terrain ulcéreux en l'absence de preuve de lésion actuelle. Ce groupe comprend aussi bien les ulcéreux anciens traités médicalement ou chirurgicalement, que les malades présentant un syndrome clinique ulcéreux très précis, ou même ceux chez qui on retrouve des antécédents familiaux nets.

L'ensemble de ces antécédents témoigne d'une réceptivité particulière sur laquelle pourra jouer l'action ulcérigène et hémorragique de l'aspirine.

2- L'alcoolisme et ses conséquences, en particulier la cirrhose qui nous apparaît comme une cause favorisante tout aussi fréquente que l'ulcère.

3- Les tumeurs bénignes ou malignes du tractus digestif supérieur.

II- Mais aussi, l'existence de facteurs extrinsèques, tels que :

- l'émotion, l'anxiété, le stress ;
- la fatigue ;
- les infections ;
- le tabac, l'alcool ;
- les repas irréguliers ;
- les carences.

Sur ce terrain fragilisé, l'aspirine va agir localement par action irritative de contact, ce qui semble le principal facteur responsable, en provoquant une gastrite aiguë érosive localisée à la lésion, mais parfois aussi une gastrite diffuse à toute la muqueuse.

Des facteurs généraux, tels l'altération de la composition du mucus ou l'action sur la crase sanguine, peuvent venir favoriser ou majorer les phénomènes hémorragiques.

CONSEQUENCES PRATIQUES

De l'ensemble des faits exposés découlent 4 règles pratiques :

1- Tout d'abord, il paraît logique d'interdire l'aspirine aux sujets porteurs d'une lésion organique gastro-duodénale : ulcéreux, cirrhotiques, porteurs d'une tumeur du tractus digestif supérieur.

Peut être conviendrait-il même d'attirer l'attention des sujets qui, sans être eux-mêmes porteurs d'ulcère, ont des ascendants ou des collatéraux ulcéreux.

2- En second lieu, il faudrait aussi l'interdire aux sujets qui présentent un trouble de l'hémostase, une sensibilité particulière à l'aspirine et chez les malades sous traitement anticoagulant.

3- Ensuite, étant donné la possibilité d'accidents chez les sujets normaux et l'ignorance que l'on peut avoir des tares digestives des sujets que l'on traite, il paraît souhaitable :

- D'éviter les doses massives.
- De prescrire les préparations solubles, tamponnées ou les formes enrobées à délitement intestinal, en sachant bien qu'aucune préparation n'est absolument dépourvue de toxicité.
- En cas d'ingestion des comprimés "standarts", de déconseiller la déglutition en entier ou en gros fragments de ces comprimés qu'on aura intérêt à délayer dans l'eau, de préférence alcaline.
- De recommander l'absorption du médicament en cours ou après le repas, jamais à jeun.
- De conseiller, peut être, l'association de vitamine C qui selon ARON (5) et JENNINGS (80) aurait un rôle protecteur des muqueuses.

4- En dernier lieu, il importe devant une hémorragie digestive, de toujours penser à la participation possible de l'aspirine chez le sujet porteur d'une lésion digestive connue.

Mais à l'inverse, même si le rôle déclenchant de l'aspirine paraît évident, il faut rechercher activement une lésion digestive jusque là méconnue, que pourrait révéler l'absorption du médicament et pour ce faire pratiquer un transit oeso-gastro-duodénal et surtout une fibroscopie dont l'utilité nous parait essentielle.

EN RESUME

Au regard du nombre de sujets qui absorbent de l'aspirine, les accidents hémorragiques provoqués par ce médicament sont rares.

Cependant, les études expérimentales, statistiques et surtout la pratique de la fibroscopie ont permis de démontrer l'action nocive de l'aspirine sur la muqueuse digestive.

Cette action nocive se présente sous deux aspects anatomiques qui sont :

- la gastrite hémorragique ;
- l'ulcération aiguë superficielle.

Dans 12 cas, chez des sujets ne présentant aucun passé digestif, nous avons pu observer de telles lésions lors de la pratique précoce de la fibroscopie, la radiologie s'avérant négative le plus souvent.

Dans les 18 autres cas, il existait un état pathologique digestif préexistant. Il est raisonnable de penser qu'un tel état puisse rendre l'estomac plus sensible à l'action nocive de l'aspirine.

Il semble que toutes les préparations à base d'acide acétylsalicylique sont susceptibles de déclencher des saignements gastriques mais que cette potentialité reste plus importante avec l'aspirine sous forme insoluble administrée par voie orale. Par contre, l'administration parentérale de composé soluble semble être un progrès par la rareté des accidents observés.

Cependant, si les manifestations hémorragiques observées après absorption d'aspirine sont bien connues, tous les mécanismes qui entrent en jeu restent en partie obscurs.

L'action toxique directe de l'acide acétylsalicylique sur la muqueuse gastrique a été très bien étudiée par DAVENPORT qui apporte des précisions essentielles et très utiles pour la compréhension du phénomène local qui paraît prédominant et bien souvent exclusif.

Malgré tout, l'activité épithéliolytique locale de l'aspirine ne peut expliquer la totalité des faits observés.

Comment expliquer les saignements muqueux survenant après injection intraveineuse de la drogue, à très forte dose il est vrai, alors qu'on ne retrouve pas d'aspirine dans la lumière gastrique ?

MENGUY précise que l'aspirine diminue beaucoup le taux de la secrétion muqueuse et qu'elle altère sa composition, diminuant ainsi l'efficacité de la couche protectrice de l'épithélium, celui-ci se trouvant ainsi plus vulnérable devant l'attaque du suc gastrique.

Comment expliquer, d'autre part, que des doses très faibles d'aspirine puissent provoquer des érosions gastriques ?

Il n'existe en effet aucun parallèlisme entre la dose ingérée et l'importance des saignements observés.

Il semble donc qu'interviennent d'autres facteurs :

- les hémorragies surviendraient sur des terrains prédisposés. C'est ici que la notion de terrain ulcéreux ou allergique prend une certaine importance ;

- de plus, de nombreux facteurs tels que : le stress, les infections, l'alcool, les carences, peuvent entrer en jeu pour préparer la muqueuse qui sera plus sensible à l'action agressive des salicylés.

Divers éléments pathogènes, agissant de façon concomitante, peuvent déclencher des phénomènes hémorragiques importants alors que chaque facteur considéré séparément est incapable de provoquer le moindre saignement.

L'aspirine agit le plus souvent comme facteur déclenchant de ces hémorragies.

C O N C L U S I O N S

L'aspirine provoque dans presque tous les cas des hémorragies digestives occultes, vraisemblablement par action sur la muqueuse gastrique.

Cette action peut, dans un nombre restreint de cas, entraîner une hémorragie importante même s'il n'existe pas de lésion digestive préalable.

L'agressivité est plus grande quand l'aspirine est donnée sous forme non délitée et à jeun.

Aucune préparation n'est dénuée d'inconvénients mais l'acide acétylsalicylique libre est le plus irritant.

L'association d'autres substances agressives pour la muqueuse gastrique telles que : l'alcool, la phenylbutazone, la cortisone, ou le fait qu'un malade soit sous traitement anticoagulant, accroissent le risque hémorragique.

Les lésions digestives associées : ulcère, cirrhose, hypertension portale, tumeur digestive, augmentent le risque d'hémorragie digestive.

La connaissance de ces risques, augmentés chez certains sujets pathologiques ou polymédicamentés, doit inciter à la prudence dans l'administration de cette substance par ailleurs si remarquable.

B I B L I O G R A P H I E

1- ALLIBONE (A.), FLINT (F.J.) - Gastrointestinal haemorrhage and salicylates.
Lancet, 1958, 2 : 1121.

2- ALVAREZ (A.S.), SUMMERSKILL (W.M.) - Gastrointestinal haemorrhage and salicylates.
Lancet, 1958, 2 : 920-5.

3- ANDERSON (K.W.) - A study of the gastric lesions induced in laboratory animals by soluble and buffered aspirin.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1er Déc. 1964, 152 : 392-403.

4- ANONYME - Aspirin and what else ?
Brit. Med. J., 6 Juillet 1974, 2 : 5-6.

5- ARON (E.) - Le rôle protecteur de l'acide ascorbique dans les ulcérations digestives médicamenteuses.
Arch. Mal. App. Dig., 1958, 45 : 496.

6- ARON (E.), DELBARRE (B.), JANKOWSKI (J.M.) - L'aspirine soluble et injectable : contribution à l'étude des accidents digestifs de l'acide acétylsalicylique.
Arch. Mal. App. Dig., 1970, 59 : 573-87.

7- ASTLEY (C.E.) - Gastritis, aspirin and alcohol.
Brit. Med. J., 1968, 4 : 664-5.

8- BADER (J.P.), VERGOZ (D.) - Aspirine, hémostase et tube digestif.
Concours Médical, 9 Janvier 1971 ; 93 : 177-186.

9- BARBOUR (H.G.), DICKERSON (V.C.) - Gastric ulcerations produced in rats by oral and subcutaneous aspirin.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1938, 58 : 78-87.

10- BEAUMONT (J.L.), WILLIE (A.), LENEGRE (J.) - Influence de l'acide acétylsalicylique sur l'hémostase.
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris, 1955, 71 : 1078-86.

11- BLAMOUTIER (P.) - Allergie à l'aspirine. Hémorragies gastriques précédant l'apparition d'un asthme, d'un urticaire ou oedème de Quincke.
Sem. Hop. Paris, 12 Mai 1960, 36 : 1386-9.

12- BLAMOUTIER (P.) - Ulcère duodénal et pancréatite accessoire. Violentes hémorragies déclenchées à leur niveau par le contact de l'aspirine.
Sem. Hop. Paris, 1970, 46 : 1664-6.

13- BLANE (G.) - Susceptibility to aspirin bleeding.
Brit. Med. J., Juin 1970, 2 : 793.

14- BOCK (O.A.) - The management of a patient with a duodenal ulcer.
S. Afr. Med.J., 25 Nov. 1972, 46 : 1859-62.

15- BOCK (O.A.), RICHARDS (W.C.D.), WITTS (L.J.) - The relation ship between acid secretion after augmented histamine stimulation and the histology of the gastric mucosa.
Gut., 1963, 4 : 112.

16- BODIN (F.), CONTE (M.) - Les hémorragies digestives après ingestion de médicaments anti-inflammatoires.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, n°14 : 887-92.

17- BOUCHIER (I.A.D.), WILLIAMS (H.S.) - Determination of faecal blood loss after combined alcohol and sodium acetylsalicylate intake.
Lancet, 1969, 1 : 178-180.

18- BREUIL (J.), BLAVON-DUCHESNE (N.), LANGMANN (M.), BEAUCHANT (J.) - La fibroscopie d'urgence dans les hémorragies digestives hautes. A propos de 200 cas.
Nouv. Presse Med., 1972, 431 : 2889-92.

19- BRODIE (D.A.), HOOKE (K.F.) - Effects of route of administration on the production of gastric hemorrhage in the rat by aspirin and sodium salicylate.
Am. J. Dig. Dis., Nov. 1971, 16 (11) : 985-9.

20- BROWN (R.K.), MITCHELL (N.) - The influence of some of the salicyl compounds and alcoholic beverages on the natural history of peptic ulcer.
Gastroenterology, 1956, 31 (2) : 198-203.

21- BUSSON (A.), BOURDON (R.), BARDIN (M.), BISMUTH (V) - Aspects radio-cliniques des ulcères gastro-duodénaux médicamenteux.
Arch. Mal. App. Dig., 1964, 53 : 614-22.

22- CAMATTE (A.), GAUTHIER (A.P.), GEROLAMI (A.), SARLES (H.) Les hémorragies digestives d'origine médicamenteuse (anticoagulants exceptés). A propos de 80 observations.
Marseille Med., 1970, 107, I : 9-16.

23- CARAVATI (C.M.), COSGROVE (E.F.) - Salicylate toxicity : probable mechanism of its action.
Ann. Int. Med. 1946, 24 : 638.

24- CARLBORG (L.), DAHLGREN (S.), JOHANSSON (H.), LINDQUIST (B.) RINSTEN (M.) - Secretion of gastric hydrochloric acid and scialic acid during administration of acetylsalicylic acid. Upsala. J. Med. Sci., 1972, 77 (1) : 62-66.

25- CAULIN (C.) - Les troubles digestifs d'origine médicamenteuse. La Presse Med., 6 Nov. 1971, 47 : 79.

26- CHELI (M.R.), CARLI (C.), CIANCANERLA (M.G.) - Gastrites médicamenteuses. Données endoscopiques et biopsiques. Arch. Mal. App. Dig., 1972, 4 : 293-99.

27- CHEVALIER (R.) - Les hémorragies gastriques. Etudes endoscopiques. Lyon Med., 1937, 169 : 12-27.

28- CHVASTA (J.F.), COOKE (A.R.) - The effect of several ulcerogenic drugs on the canine gastric mucosal barrier. J. Lab. Clin. Med., 1972, 79 (2) : 302-15.

29- COOKE (A.R.) - The role of acid in the pathogenesis of aspirin-induced. Am. J. Dig. Dis., Mar.1973, 18 (3) : 225-37.

30- COOKE (A.R.), GOULSTON (K.) - Failure of intraveinous aspirin to increase gastro-intestinal blood loss. Brit. Med. J., 1969, 3 : 330-2.

31- COOKE (A.R.), HUNT (J.N.) - Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. Am. J. Dig. Dis., 1970, 15 : 2.

32- COOKE (A.R.), HUNT (J.N.) - The effect of pH on the gastric absorption of aspirin. Guy's hosp. Rep., 1971, 120 (3) : 221-28.

33- CRISMER (R.) - Les hémorragies gastriques provoquées par l'acide acétylsalicylique. Acta. Cli. Belg. 1947, 2 : 193-8.

34- CROFT (D.N.) - Aspirin and the exfoliation of gastric epithelial cells. Cytological and biochemical observations. Brit. Med. J., 1963, 5362 (2) : 897-901.

35- CROFT (D.N.) - The action of analgesic substances on the gastric mucosa. J. Pharmacol., 1966, 18 : 354.

36- CROFT (D.N.), POLLOCK (D.J.), COGHILL (N.F.) - Cell loss from human gastric measured by estimation of desoxyribonucleic acid (D.N.A.) in gastric washings. Gut., 1966, 7 : 333-43.

37- CROFT (D.N.), WOOD (P.H.N.) - Gastric mucosa and susceptibility to occult gastrointestinal bleeding caused by aspirin.
Bri. Med. J., 1967, 5533, 137-41.

38- DAVENPORT (H.W.) - Gastric mucosa injury by fatty and acetylsalicylic acid.
Gastroenterology, 1964, 46 : 245-253.

39- DAVENPORT (H.W.) - Damage to the gastric mucosa, effects of salicylate and stimulation.
Gastroenterology, 1965, 49 : 189-96.

40- DAVENPORT (H.W.) - Fluid produced by the gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acids.
Gastroenterology, 1966, 50.: 487.

41- DAVENPORT (H.W.) - Salicylate damage to the gastric mucosal barrier.
New Eng. J. Med., 1967, 276, 23 : 1307-12.

42- DAVIS (J.S.) - Gastrointestinal haemorrhage and salicylates.
Lancet, 1938, 2 : 1222-5.

43- DELGOUE (H.) - Rapports entre l'absorption d'aspirine et la survenue d'une hémorragie digestive.
Thèse Rouen 1967.

44- DIN (N.A.) - Aspirin-induced haemorrhage on gastric leiomyoma
J.R. Coll. Surg. Edimb., 1973, 18 (4) : 246-8.

45- DOUTHWAITE (A.H.) - Non ulcerative haematemesis and melaena in "somes recent advances in medical diagnosis and treatment"
Brit. Med. J., 1938, 1 : 1143-6.

46- DOUTHWAITE (A.H.) - Effects of aspirin on the stomach.
Lancet, 1954, 2 : 917.

47- DOUTHWAITE (A.H.), LINTOTT (G.A.M.) - Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach.
Lancet, 1938, 2 : 1222-5.

48- DUFFAUT (M.), COLOMBIES (P.), GOULLEY (F.), RIBET (A.)
Intérêt du test de transformation lymphoblastique dans les gastrites hémorragiques après ingestion d'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig., 1972, 61, n°8, 445-50.

49- DUGGAN (J.M.) - Gastrointestinal haemorrhage, gastric ulcer and aspirin.
Austr. Ann. Med., 1970, 19 : 135-8.

50- DUGGAN (J.M.) - The incidence of aspirin ingestion in patients with peptic ulcer.
Med. J. Austr., 1970 : 797-800.

51- DUGGAN (J.M.) - Aspirin ingestion and perforated peptic ulcer
Gut., 1972, 13 (8) : 631-3.

52- EDELMAN (G.) - Hématémèse grave par ulcération gastrique aiguë consécutive à l'absorption massive d'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig. 1959, 48, 6 : 707.

53- FRIEND (D.G.) - Aspirin : the unique drug.
Arch. Surg., 1974, 108 (6) : 765-9.

54- FROGET (J.), GUERRE (J.), PERGOLA (F.), PETITE (J.P.), CHRISTOFOROU (B.)
Les hémorragies médicamenteuses explorées par oeso-gastro - scopie d'urgence.
Ann. Gastroent. Hep. 1972, 8 : 361-7.

55- FURNEMONT (E.) - Les ulcères médicamenteux du tractus duodénal. A propos d'une casuistique personnelle
Acta. Gastroent. Belgica, Sept. 1972, 35 : 371-80.

56- GALMICHE (P.) - Mais qui a inventé l'aspirine ?
Presse Med., 1957, 65 : 303.

57- GERVAIS (P.) - Incidents et accidents dus aux thérapeutiques salicylées.
Vie Méd., 1968, 49 (2) : 251-7.

58- GOTTSCHALK (A.), MENGUY (R.) - Role of gastric acid in aspirin induced erosive gastritis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, 135 (2) : 384-8.

59- GOULEY (F.) - Contribution à l'étude des hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine. Intérêt du test de transformation lymphoblastique.
Thèse Toulouse 1971.

60- GOULSTON (K), COOKE (A.R.) - Alcohol, aspirin and gastrointestinal bleeding.
Brit. Med. J., 1968, 4 : 664-5.

61- GROSS (M.), GREENBERG (L.A.) - Effect on gastrointestinal system. In the salicylates. A critical bibliographic review. 1 vol. Hillhouse. New Haven, 1948 : 93-99.

62- GROSSMANN (M.), MATSUMOTO (V.K.), LICHTER (R.J.)
Fecal blood loss produced by administration of various salicylates.
Gastroenterology, 1961, 40 : 383-8.

63- GUERRE (J.) - Perforation d'ulcère duodénal par Aspirine.
L'Hôpital, 1967, 55 : 41-43.

64- GUERRE (J.), MATUCHANSKY (C.) - Le gastroentérologue devant l'emploi thérapeutique des salicylés.
Vie Med., 1968, 49 (2) : 219-26.

65- GUERRE (J.), PERCOLA (F.), FROGET (J.) et Coll. - Les gastrites médicamenteuses.
Entretien de Bichat - Thérapeutique, 1972 : 93-96.

66- GUTTMANN (R.A.) - Allergie et poussées ulcéreuses ou hémorragiques.
Arch. Mal. App. Dig., 1957, 41 : 946-7.

67- GYORY (A.Z.), STIEL (G.A.M.) - Effect of particle size on aspirin induced gastrointestinal bleeding.
Lancet, 1968, 2 : 300-2.

68- HANAUT (P.) - Un accident imprévu de la salicylothérapie.
Rev. Prat., 1957, 7 : 2557.

69- HAWKINS (R.I.) - Thromboelastography of human blood after aspirin.
Clin. Pharmacol. Therapeut., 1972, 2 : 274-8.

70- HILLEMAND (P.), AVRIL (J.), CAQUET (R.) - A propos d'un cas d'hémorragie digestive, relation entre l'hémorragie et la prise d'aspirine.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1959, 75 : 867.

71- HINGSTON (D.J.), HO (S.) - Effect of aspirin and related compounds on the fine structure of mucous gastric mucosa.
Gastroenterology, 1971, 61 (2) : 156-77.

72- HOLT (P.R.) - Measurement of gastro-intestinal blood loss in subjects taking aspirin.
J. Lab. Cli. Med., 1960, 56 : 717.

73- HONIGSBERGER (M.) - Aspirin and gastric haemorrhage.
Brit. Med. J., 1943, 2 : 57.

74- HURLEY (J.W.), GRANDALL (L.A.) - Effects of salicylates upon the stomach of dogs.
Gastroenterology, 1964, 46 : 36.

75- HURST (A.) - Aspirin and gastric haemorrhage.
Brit. Med. J., 1943, I : 768.

76- HURST (A.), LINTOTT (G.A.) - Aspirin as a cause of hematemesis, a clinical and gastroscopic study.
Guy's Hosp. Rep., 1939, 89 : 173-6.

77- INGELFINGER (F.J.) - The side effects of aspirin.
N. Eng. J. Med., 23 May 1974, 21 : 1196-7.

78- IVEY (K.J.) - Acute haemorrhagic gastritis : modern concepts based on pathogenesis.
Gut, Sept. 1971, 12 (9) : 750-

79- IVEY (K.J.), MORRISON (S.) - Effect of intraveinous salicylates on the gastric mucosal barrier in men.
Am. J. Dig. Dis., 1972, 17 : 1055-64.

80- JENNINGS (G.H.) - Causal influences in hematemesis and melaena.
Gut., 1965, 6 : 1-13.

81- JOHNSTON (S.T.), JONES (P.F.), KYLE (T.), NEDHAM (C.D.) Epidemiology and course of gastrointestinal haemorrhage in North Fast. Scotland.
Brit. Med. J., 29 Sept. 1973, 3 (882) : 655-60.

82- KELLY (J.J.) - Salicylate ingestion : a frequent cause of gastric haemorrhage
Amer. J. Med. Sci., 1956, 232 : 119-28.

83- KLEEPING (C.), VILLAND (J.), CARLI (H.), GAMBERT (B.) Les hémorragies digestives médicamenteuses.
Sem. Hop. Paris, 1973, 49, n°29 : 2151-3.

84- LADOUCH (A.), MONOD-BROCA (P.), LESOURD (G.), PAILLAS (J.) Les hémorragies gastriques graves par microexulceration et par érosion artérielle inapparente.
Presse Med., 1971, 49 : 2151-3.

85- LANGE (H.F.) - Salicylates and gastric haemorrhage.I : Occult bleeding.
Gastroenterology, 1957, 33 : 770-77.

86- LANGE (H.F.) - Salicylates and gastric haemorrhage. II : Manifest bleeding.
Gastroenterology, 1957, 33 : 778-88.

87- LANGMAN (M.J.S.) - The seasonal incidence of bleeding from the uppon gastrointestinal tract.
Gut., 1964, 5 : 142.

88- LANGMAN (M.J.S.) - Epidemiological evidence for the association of aspirin and acute gastrointestinal bleeding.
Gut. 1970, 2 : 627-634.

89- LANGMAN (M.J.S.) Susceptibility of aspirin bleeding.
Brit. Med. J., 1970, 2 : 733.

90- LANGMAN (M.J.S.), HUNSKY (J.H.), DRURY (R.A.B.), AVERY-JONES (F.) - The gastric mucosa in radiologically negative acute gastrointestinal bleeding.
Gut., 1964, 5 : 550.

91- LARRIEU (M.J.), MARCEL (G.A.) - Modifications de l'hémostase d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat., 1971, 21 : 1397-1404.

92- LEONARDS (J.R.) - Aspirin and gastrointestinal blood loss.
Gastroenterology, 1963, 44 : 617-9.

93- LEONARDS (J.R.) - Biopharmaceutical aspects of aspirin induced gastrointestinal blood loss in man.
J. Pharm. Sci. 1969, 58 : 1277-9.

94- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.) - The role of dosage from in aspirin induced gastrointestinal bleeding.
Clin. Pharmac. Therap., 1967, 8 (3) : 400-8.

95- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.) - Reduction or prevention of aspirin induced occult gastrointestinal blood loss in man.
Cli. Pharmac. Therap., 1969, 10 : 571-5.

96- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.) - Aspirin induced occult gastrointestinal blood loss : local versus systemic effects.
J. Pharma. Sci., 1970, 59 (10) : 1511-3.

97- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.) - Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets.
Arch. Intern. Med., 1972, 129 (3) : 457-60.

98- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.) - Gastrointestinal blood loss from aspirin and sodium salicylate tablets in man.
Cli. Pharmacol. Ther., 1973, 14 (1) : 62-6.

99- LEONARDS (J.R.), LEVY (G.), NIEMCZURA (R.) - Gastrointestinal blood loss during prolonged aspirin administration.
N. Eng. J. Med., 1973, 289, 19 : 1020-2.

100- LEVRAT (M.) - Les limites nosologiques de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
Arch. Mal. App. Dig., 1972, 61 (3) : 125-8.

101- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.) - Hémorragies digestives et ulcères gastro-duodénaux déclenchés par l'aspirine. A propos de 52 observations.
Presse Med., 1958, 66 : 1945-8.

102- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.) - Aspirine, hémorragies digestives et maladie ulcéreuse.
Rev. Lyon.Med., 1958, 7 : 1109-26.

103- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.) - Ulcères gastro-duodénaux et hémorragies digestives d'origine médicamenteuse.
Rev. Lyon. Med.,1959, 12 : 851-60.

104- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.) - Les accidents digestifs de l'aspirine.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76 : 357-64.

105- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.), KLEEPING (C.), TARDY (J.) Hémorragies provoquées par l'aspirine dans les affections digestives en dehors de l'ulcère.
Presse Med., 1960, 68 : 2221-3.

106- LEVRAT (M.), LAMBERT (R.), REBOUILLAT (M.) - Ulcères gastro-duodénaux et hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig., 1958, 47 : 582-7.

107- LEVRAT (M.), PASQUIER (J.), MARTIN (F.), TRUCHOT (R.) Les ulcères médicamenteux de la grande courbure.
Arch. Mal. App. Dig., 1965, 54 : 305-21.

108- LEVRAT (M.), RICHARD (M.), ANJOU (A.) - L'aspirine facteur déclenchant des ulcères gastro-duodénaux.
Arch. Mal. App. Dig., 1955, 44 : 248-56.

109- LEVY (G.) - Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets.
J. Pharm. Sci. 1961, 50 : 388.

110- LEVY (M.) - Aspirin use in patients with major upper gastro-intestinal bleeding and peptic ulcer disease.
N. Eng. J. Med., 1974, 21 : 1158-62.

111- LEVY (M.) - Hospitalisazion for gastrointestinal bleeding in relation to regular aspirin use.
Cli. Pharmacol. Ther., 1974, 15 (2) : 210.

112- LYNCH (A.), SCHAW (H.), MILTON (G.W.) - Effects of aspirin on gastric secretion.
Gut., 1964, 5 : 230-6.

113- MAC DONALD (W.C.) - Correlation of mucosal histology and aspirin intake in chronic gastric ulcer.
Gastroenterology, 1973, 65 (3) : 381-9.

114- MARSHALL (N.) - Aspirin and haematemesis in children.
Brit. Med. J., 1972, 4 : 612.

115- MARTIN (P.E.), KLEEPING (C.), BINET (J.) - Hémorragies digestives déclenchées par l'aspirine au cours de syndromes ulcéreux ou indéterminés. A propos de 10 cas.
Arch. Mal. App. Dig., 1960, 49 : 294-9.

116- MARTIN (F.), LAMBERT (R.) - Rôle des cellules muqueuses et de leurs secrétions dans les mécanismes de défense de la paroi gastrique.
Acta Gastroent. Belgica, 1966 : 29.

117- MARTIN (A.), MOLINE (J.), THOUVENOT (J.), ECARLAT (B.)
Fait clinique : hématémèse provoquée par l'aspirine : étude électrosplanchnographique.
Ann. Gast. Hep. 1970, 6 : 497-505.

118- MENGUY (R.) - Gastric mucosal injury by aspirin.
Gastroenterology, 1966, 51 : 430-2.

119- MENGUY (R.), DESBAILLETS (L.), OKABE (S.), MASTERS (Y.F)
Abnormal aspirin metabolism in patients with cirrhosis and its possible relationship to bleeding in cirrhotics.
Ann. Surg. Sept. 1972, 176, 3 : 412-8.

120- MENGUY (R.), MASTERS (Y.F) - Effects of aspirin on gastric mucous secretion.
Surg. Gynec. Obstetr., 1965, 120 : 92-98.

121- MENNIE (A.J.) - Aspirin and gastric bleeding
Brit. Med. J., 1972, 3, 5830 : 831.

122- MOUTIER (F.), CORNET (A.) - Les gastrites.
Masson, Paris : 1955 : 215 fig.2 et 381.

123- MUIR (A.) - Salicylates and the gastrointestinal tract.
In Salicylates, an International Symposium, edited by Dixon (A. ST.J.) : 187-188.

124- MUIR (A.), COSSAR (I.A.) - Aspirin and ulcer.
Brit. Med. J., 1955, 2 : 7.

125- MUIR (A.), COSSAR (I.A.) - Aspirin and gastric haemorrhage
Lancet, 1959, 1 : 539-41.

126- NEEDHAM (C.D.), KYLE (J.), JONES (P.F.), JOHNSTON (S.J.), KERRIDGE (D.P.)
Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage.
Gut., 1971, 12 : 819-821.

127- O'BRIEN (J.R.) - Susceptibility to aspirin bleeding
Brit. Med. J., 1970, 1:284.

128- OVERHOLT (B.F.), POLLARD (H.M.) - Acetylsalicylic acid and ionic fluxes across the gastric mucosa of man.
Gastroenterology, 1968, 54 : 4.

129- PARRY (D.J.), WOOD (P.H.N.) - Relationship between aspirin taking and gastroduodenal haemorrhage.
Gut., 1967, 8 : 301-307.

130- PASSERON (J.), THENOT (A.), BOUVIER (J.B.) - Les prescriptions incompatibles avec celles des anticoagulants.
Sem. Hôp. Paris (Ther), 1973, 49 : 405-7.

131- PAUL (W.D.) - Effects of acetyl salicylic acid on gastric mucosa, gastroscopic study.
J. Iowa. St. Med. Soc. : 1943, 33, 155-8.

132- PETITE (J.P.) - Les gastrites médicamenteuses.
Vie Med., 1973, 54 (8) : 889-90.

133- PFEIFFER (C.J.), WEIBEL (J.) - The gastric mucosal reponse to acetylsalicylic acid in the ferret. An ultrastructural study.
Am. J. Dis. 1973, 18 (10): 834-46.

134- PHILLIPS (B. .) - Aspirin induced gastrointestinal microbleeding in dogs.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1973 : 24 (2) : 182-9.

135- PHILLIPS (B.M.), KRAUS (P.J.), ALLEN (J.L.), BUSLEE (R.M.) A method of evaluation of the influence of aspirin formulations on gastrointestinal microbleeding in humans.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 20 (4) : 515-21.

136- PHILLIPS (S.F.) - Gastric and duodenal ulceration associated with aspirin ingestion.
Gastroint. End., 1973, 19 : 169-71.

137- PIERSON (R.W.), HOLT (P.R.), WATSON (R.M.), KEATING (R.P.) Aspirin and gastrointestinal bleeding, chromate blood loss studies.
Am. J. Med. 1961, 31 : 259-65.

138- PILON (R.) - Contribution à l'étude des gastrorragies provoquées par l'ingestion d'aspirine.
Thèse Paris 1961.

139- QUICK (A.J.) - Salicylate and bleeding : Aspirin tolerance test.
Am. J. Med. Sci., 1966, 252, 265-69.

140- QUICK (A.J.) - Aspirin and gastric bleeding.
Bri. Med. J., 1967, 4, 5572 : 173-4.

141- QUICK (A.J.) - Gastrointestinal bleeding and aspirin.
J.A.M.A., 1969, 208, 21 : 534.

142- QUICK (A.J.), CLISCERI (L.) - Influence of acetylsalicylic acid and salicylamide on the coagulation of blood.
J. Pharmacology, 1970, 128 : 95-98.

143- REBOUILLAT (M.) - Ulcères gastro-duodénaux et hémorragies digestives déclenchés par l'aspirine.
Thèse Lyon, 1957.

144- ROSKAM (J.), VAN CAUWENBERGHE (H.), VIVARIO (R.), VILLIERS (M.) - Les modes d'action de la salicylothérapie.
Presse Med. 1955, 63 : 1105-7.

145- ROTH (W.L.), VALDES-DAPENA (A.), RIESES (P.), BUCHRAN (E.)
Topical action of salicylates in gastrointestinal erosion and haemorrhage.
Gastroenterology, 1963, 44 : 146-58.

146- RUSSEL (R.I.) - Aspirin, ascorbic acid deficiency and gastric bleeding.
Gastroenterology, 1969, 56 (3),: 628.

147- RUSSEL (R.I.), GOLDBERG (A.) - Effect of aspirin on the gastric mucosa of guineapig on a scorbutgenic diet.
Lancet, Sept.1968 : 606.

148- RUSSEL (R.I.), WILLIAMSON (J.M.), GOLDBERG (A.), WARES (E.)
Ascorbic acid-levels in leucocytes of patients with gastrointestinal haemorrhage.
Lancet, Sept. 1968 : 603.

149- SAIGOT (T.) - Aspirine et hémorragies digestives.
Medica, 1973, 112 : 41-52.

150- SALTER (R.A.) - Aspirin and gastrointestinal bleeding.
Am. J. Dig. Dis., 1968, 13, 1: 38-58.

151- SARRAZIN (A.), EMERIT (J.), BOUSQUET (O.)
Les ulcères médicamenteux.
Concours Médical, 1971, 93 : 5168-72.

152- SCHNEIDER (E.D.) - Aspirin as a gastric irritant.
Gastroenterology, 1957, 33 : 616-20.

153- SCOTT (J.T.), PORTER (I.H.), LEWIS (J.M.), DIXON (A.S.J.)
Studies of gastrointestinal bleeding caused by corticosteroids, salicylates and other analgesics.
Quart. J. Med. 1961, 30 : 167-8.

154- SHAMBAUGH (G.E.) - Gastric bleeding and aspirin.
J.A.M.A., 1971, 218 (10) : 1573-4.

155- SIBILLY (A.), BOUTELIER (P.) - Les complications digestives du stress. Rapport présenté au 76ème Congrès français de Chirurgie. Paris : 17 au 20 Sept. 1974.
Monographies de l'association française de chirurgie - Masson éditeur.

156- SPIRO (H.M.) - Stomach damage from aspirin, steroids and antimetabolites.
Am. J. Dig. Dis., 1962, 7 : 733.

157- STUBBE (L.) - Occult blood in feces after administration of aspirin.
Brit. Med. J., 1958, 2 : 1062.

158- STUBBE (L.), PIETERSEN (J.H.), VAN HEULEN (C.)
Aspirin preparation and their nocive effects on the gastro-intestinal tract.
Brit. Med. J. , Mars 1962 : 675.

159- SUGAWA (G.), LUCAS (C.E.), ROSENBERG (B.F.), RIDDLE (J.H) WALT (A.J.)
Differential topography of acute erosive gastritis due to trauma a sepsis, ethanol and aspirin.
Gastroint. Endosc., Fév. 1973, 19 (3) : 127-30.

160- SUMMERSKILL (W.M.), ALVAREZ (A.S.) - Salicylate anemia.
Lancet, 1958, 2 : 925-8.

161- TARDY (J.) - Hémorragies provoquées par l'aspirine dans les affections digestives en dehors de l'ulcère.
Thèse Med. Lyon, 1960.

162- TAVEAU (R.), RICHIER (J.L.), BOLVAIS (M.)- Hémorragie digestive grave consécutive à l'absorption prolongée d'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig. 1961, 50 : 689-96.

163- THIBERT (F.) - Hémorragies digestives dues aux salicylates.
Union Med. Canada, Sept. 1970, 99 : 1591-2.

164- THOMPSON (C.E.R.), ASHURST (P.M.), BUTLER (J.)
Survey of haemorrhage erosive gastritis.
Brit. Med. J., 1968, 2 : 283-5.

165- VALMAN (H.B.), PARRY (D.J.), COGHILL (N.F.) -
Lesions associated with gastrointestinal haemorrhage, in relation to aspirine intake.
Brit. Med. J., 1968, 4 : 661-3.

166- VIAR-BAYO (J.) - Aspirina y ulcera peptica.
Rev. Esp. Enf. Digest. Madrid, 1956, 15 : 607-12.

167- VICKERS (F.N.), STANLEY (M.M.) - Aspirin gastritis, gastroduodenoscopic observations : four case reports.
Gastroenterology, 1963, 44 : 419-23.

168- VIGNALOU (J.), BECK (H.) - Etude clinique de 2 formes d'aspirine, estimation de la tolérance gastrique.
Thérapie, 1967, 12, 5 : 967-75.

169- WATERSON (A.P.) - Aspirin and gastric haemorrhage.
Bri. Med. J. 1955, 2 : 1531-3.

170- WEISS (A.), PITMANN (E.R.), EMERSON (C.), GRAHAM (M.D.)
Aspirin and gastric bleeding. Gastroscopic observations.
Am. J. Med., 1961, 31 : 366-78.

171- WELCH (C.E.), HEDBERG (S.) - Gastrointestinal haemorrhage. General considerations of diagnosis and therapy.
Arch. Surg. 1973, 7 : 95-148.

172- WENGER (J.), EINSTEIN (S.) - The use and mesure of aspirin: a contemporary problem.
Int. J. Addiet Dec. 1970, 5 : 757-75.

173- WOLP (S.), WOLFF (H.G.) - Human gastric fonction.
Oxford University. Press. London, 1943 : 165-6.

174- WOLF (S.), WOLFF (H.G.) - Human gastric fonction.
Second edition : New York, 1947 : 218-9.

175- WOOD (P.H.N.), HARVEY-SMITH (E.A.), DIXON (A.S.)
Salicylates and gastrointestinal bleeding, acetyl salicylic acid and aspirin derivatives.
Bri. Med. J., 1962, 1 : 669-75.

176- WOOD (P.H.N.) - Studies of occult bleeding caused by salicylates and related compounds.
In Salicylates, An International Symposium. London p.194.

177- WORNICKI (J.), MRTEK (R.G.) - Mechanism of aspirin induced gastrointestinal blood loss.
J. Am. Pharm. Assoc. Oct. 73, 13 (10) : 554.

178- ZIMMERMAN (H.J.) - Aspirin induced hepatic injury.
Ann. Int. Med. U.S.A., 1974, 80 (1) : 103-105.

VU : LE DOYEN

Signé : CASTAIGNE

VU : LE PRESIDENT

Signé : SARRAZIN

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR d'ACADEMIE

Signé : MALLET